

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CARLOS ALBERTO FERNANDES BALTAR

**UTILIZAÇÃO DA PROTEÍNA "C" REATIVA COMO MARCADOR PRECOCE DE
SEPSE EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS EXTREMOS NA UTI-NEONATAL
DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR**

CURITIBA

2011

CARLOS ALBERTO FERNANDES BALTAR

**UTILIZAÇÃO DA PROTEINA "C" REATIVA COMO MARCADOR PRECOCE DE
SEPSE EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS EXTREMOS NA UTI-NEONATAL
DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração em Neonatologia.

Orientadora:

Prof.^a Dr.^a Regina P. G. Vieira Cavalcante da Silva

Co-orientadora:

Prof.^a Dr.^a Mônica Nunes Lima

CURITIBA

2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ.
SISTEMAS DE BIBLIOTECAS.
BIBLIOTECA CENTRAL.
COORDENAÇÃO DE PROCESSOS TÉCNICOS.
Ficha catalográfica

B197 Baltar, Carlos Alberto Fernandes
Utilização da proteína "C" reativa como marcador precoce de sepse em recém-nascidos prematuros extremos na UTI-Neonatal do Hospital de Clínicas da UFPR / Carlos Alberto Fernandes Baltar.--- Curitiba, PR, 2011.
96f. : il., gráfs., tabs.

Orientadora : Regina P. G. Vieira Cavalcante da Silva

Co-orientadora : Mônica Nunes Lima
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente.

Área de Concentração : Neonatologia

Apêndices

Anexos

Inclui referências

1. Proteína C-Reativa. 2. Recém-nascidos prematuros – Assistência hospitalar. 3. Sepse neonatal. 4. UTI-Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. I. Silva, Regina P. G. Vieira Cavalcante. II. Lima, Mônica Nunes. III. Universidade Federal do Paraná, Setor de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. IV. Título.



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

*Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado
em Saúde da Criança e do Adolescente*

Parecer

A banca examinadora, instituída pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**, do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir o Mestrando

Carlos Alberto Fernandes Baltar

em relação ao seu trabalho de Dissertação intitulado

*“Utilização da Proteína “C” Reativa Como
Marcador Precoce de Sepsis em Recém-Nascidos
Prematuros Extremos na UTI-Neonatal do
Hospital de Clínicas da UFPR”*

é de parecer favorável à *Aprovação* do aluno, habilitando-o ao título de *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*, área de concentração em *Neonato e Terapia Intensiva Neonatal*

Curitiba, 16 de dezembro de 2011

Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva

Professora Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva
UFPR, Orientadora e Presidente da Banca Examinadora

Ângela Saria Jamusse de Brito

Professora Ângela Saria Jamusse de Brito
UEL-PR, Primeira Examinadora

Cristina Rodrigues da Cruz

Professora Cristina Rodrigues da Cruz
UFPR, Segunda Examinadora

Rosana Marques Pereira

Professora Rosana Marques Pereira
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação
Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente

*À minha esposa, Renata, e minhas filhas,
Mariana e Maria Luísa, presentes da Vida,
que estão sempre a meu lado, exemplificando
o que possa ser ternura e companheirismo.*

*A meus pais, Alberto e Rosane, e aos meus
irmãos, Eduardo e Clarinha, simplesmente
por tudo e por continuarem a me ensinar que
sentimentos verdadeiros extrapolam limites
de tempo e espaço.*

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo infinito Amor, traduzido em mais uma oportunidade de estar aprendendo e reaprendendo na Escola da Vida.

À Professora Doutora Regina de P. G. Vieira Cavalcante da Silva, não só pela dedicação e orientação neste trabalho e pelo exemplo de envolvimento com a vida acadêmica, mas também pela amizade e carinho comigo e minha família.

Ao Professor Mitsuru Miyaki, Chefe da UTI-Neonatal, na ocasião de minha chegada a Curitiba, por ter me recebido e pelo incentivo e exemplo na vida acadêmica.

Aos Professores Antônio Carlos Bagatin, Marcos Parolin Ceccato, Pauline Verzon e Ana Lúcia Sarquis pelo acolhimento no Serviço e exemplo de dedicação a vida acadêmica.

À Professora Doutora Mônica Nunes Lima, pela realização da análise estatística e pelas sugestões valiosas para a conclusão do trabalho.

Às médicas da UTI-Neonatal do HC-UFPR, Dr.^{as} Carla Krugel, Daniella Carrero, Maryane Mamud, Rosana Lenz e Rosana Pelana pelo convívio e pelo exemplo profissional.

À Dr.^a Gislaine Nieto, pessoa que conheci antes mesmo de chegar em Curitiba e que desde então tem sido um exemplo de amizade.

Às Dr.^{as} Cristina Okamoto e Silmara Possas por todo o apoio, companheirismo, incentivo e amizade, desde minha chegada a Curitiba.

Ao amigo e colega Eduardo Adratt, pela amizade, apoio e companheirismo.

A todos os colegas plantonistas da UTI-Neonatal do Hospital Pequeno Príncipe e da Maternidade Victor Ferreira do Amaral por dividir

as mesmas ansiedades, dificuldades e glórias da nossa vida profissional e pela inestimável ajuda na organização dos horários.

À minha sogra, D. Rita, pelo inestimável e incondicional apoio, carinho, amizade e ajuda sem os quais tudo seria muito mais difícil.

Aos meus cunhados, Rosa, Heitor e Renata que junto com meus sobrinhos, Rafael, Fernanda, Felipe e Isabel formam uma família maravilhosa.

Aos primos, Eduardo e Sônia e a seus filhos Arthur e Bruna, por todo carinho e amizade que continuam sempre, apesar da distância.

A todos os médicos residentes em Pediatria do 1.º e 2.º ano, e em Neonatologia, que passaram pela UTI-Neonatal do HC-UFPR pelo convívio e estímulo ao aprendizado uma vez que a residência médica, como poucos, resume a essência do Hospital Universitário.

A toda equipe da UTI-Neonatal do HC-UFPR, sem nenhuma exceção, por todo apoio, carinho e dedicação durante todo este tempo e pelo exemplo de como cada um é muito importante e imprescindível na formação de um Serviço de qualidade.

Às Sr.^{as} Léia, Antônia e Marilda, pela ajuda na revisão e editoração deste trabalho.

A todos os pacientes e suas famílias que nos ensinam muito mais do que os livros técnicos. Nos ensinam, com exemplos práticos, como vencer dificuldades, como ter esperança e de como é possível continuar acreditando na Vida mesmo nos resultados adversos.

*E aprendi que se depende sempre
De tanta, muita, diferente gente
Toda pessoa sempre é as marcas
Das lições diárias de outras tantas pessoas.*

(Luiz Gonzaga Júnior "Gozaguinha" in: Caminhos do Coração)

RESUMO

Introdução: Um número cada vez maior de recém-nascidos prematuros e prematuros extremos tem sobrevivido em decorrência dos avanços tecnológicos incorporados no cuidado desses pacientes. No entanto, alguns aspectos, como a sepse neonatal, permanecem como foco de grande preocupação e está entre as principais causas de morbidade e mortalidade nesse grupo de pacientes. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi analisar a capacidade de prever quadros de sepse neonatal por meio da Proteína C-Reativa (PCR), o principal marcador inflamatório utilizado na prática clínica, em recém-nascidos prematuros extremos. **Método:** Foi realizado um estudo observacional, prospectivo, longitudinal onde foram analisados eventos suspeitos de sepse que foram classificados em sem sepse, sepse precoce e sepse tardia por critérios clínicos na reavaliação 24 a 48 horas após a suspeita de sepse. Foi comparado entre os grupos a história materna e gestacional, o peso de nascimento, a idade gestacional, as manifestações clínicas observadas, o hemograma, mediante Escore de Rodwell, as culturas de fluidos corpóreos, outros fatores de risco como cateteres venosos centrais, ventilação mecânica, tempo de jejum e os valores de PCR em dois pontos de corte: 0,6mg/dl e 1,0mg/dl. **Resultados:** Foram analisados 60 eventos suspeitos de sepse neonatal, precoce e tardia, em grupo de pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, com média de idade gestacional de $28,2 \pm 2,2$ semanas e peso de nascimento de $1021,7 \pm 280$ g. Trinta e um eventos foram classificados como sem sepse neonatal (51,7%), 11 eventos como sepse neonatal precoce (18,3%) e 18 eventos como sepse neonatal tardia (30,0%). Os resultados mostraram não haver diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no que se refere às manifestações clínicas observadas, peso de nascimento e idade gestacional. Em relação aos fatores de riscos pré-natais e pós-natais, eles predominaram nos grupos sepse precoce e sepse tardia, respectivamente. A análise da distribuição dos valores do escore de Rodwell mostrou haver uma predominância de valores ≥ 3 no grupo de eventos de sepse tardia, o que não se observa nos grupos de eventos sem sepse e sepse precoce. Os casos de culturas positivas de fluidos corpóreos foram todas no grupo de eventos sepse tardia. Em relação aos valores de PCR séricos obtidos, não houve diferença entre os grupos de eventos sem sepse e sepse precoce; analisando os dois pontos de corte: 0,6mg/dl e 1,0mg/dl a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) encontradas foram: 18,2%-73,3%, 18,2%-72,2%, 20,0% - 40,0% e 70,9% - 87%, respectivamente. Em relação aos grupos de eventos sem sepse e sepse tardia, houve diferença significativa entre os valores médios da PCR sérica ($p < 0,03$) e a sensibilidades, especificidade, VPP e VPN encontrada nos pontos de corte de 0,6mg/dl e 1,0mg/dl foram: 61,1%-73,3%, 61,1%-80,0%, 57,1% - 61,1% e 70,0% - 77,4%, respectivamente. **Conclusão:** A PCR mostrou-se útil para diagnosticar quadros de sepse tardia enquanto que na sepse precoce se mostrou confiável para afastar infecção. Em ambas as situações a PCR mostrou maior confiabilidade no ponto de corte de 1,0mg/dl,

Palavras-chave: Sepse neonatal; Prematuridade extrema; Proteína C-Reativa.

ABSTRACT

Lately, the number of premature and extremely premature newborn babies (*preemies*) that survive has increased significantly due to the technological progress experienced by neonatal care. However, some aspects such as neonatal sepsis continue to be a matter of great concern for being one of the main causes of morbidity and mortality in this patient group. **Objective:** The present study aims at analyzing the capability to predict C-reactive protein (CRP) neonatal sepsis, which is the main inflammation marker used in clinic practice for extremely premature babies. **Method:** An observational, prospective and longitudinal study was carried out to analyze probable sepsis events, which were classified as no-sepsis, early sepsis and late sepsis through clinical criteria applied to reassessment 24 and 48 hours after suspicion of sepsis. The study analyzed and compared the groups regarding the following factors: mother and gestation histories, birth weight, gestational age, observed clinical manifestations, blood count and Rodwell Score, body fluid culture and other risk factors such as central venous catheter, mechanic ventilation, fasting time and CRP values in two incision points: 0.6 mg/dl and 1.0 mg/dl. **Results:** 60 probable neonatal early and late sepsis events in a group of patients hospitalized in the Hospital de Clínica – Universidade Federal do Paraná neonatal intensive care unit (ICU) with the average gestational age of 28.2 ± 2.2 weeks and 1021.7 ± 280 birth weight. The events were classified as follows: 31 no-sepsis (51.7%), 11 early sepsis (18.3%) and 18 late sepsis (30.0%). Results show there was no significant statistical differences between the groups concerning clinical manifestations reported, birth weight and gestational age. Regarding the pre-natal and post-natal risk factors, results show they were predominant in the early sepsis and late sepsis respectively. The Rodwell Score value distribution analysis showed there is a predominance of ≥ 3 values in the late sepsis group, but such predominance was not observed in the no-sepsis and early sepsis groups. All the cases of body fluid positive culture were found in the late sepsis group. There was no difference between the serum CRP values observed in the no-sepsis and early sepsis event groups; analyzing the two cutoff points of 0.6 mg/dl and 1.0 mg/dl, the sensibility, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) found were the following: 18.2% - 73.3%, 18.2% - 72.2%, 20.0% - 40.0% and 70.9% - 87% respectively. In the no-sepsis and late sepsis groups there was a significant difference between serum CRP average values ($p < 0.03$) and sensibility, specificity, PPV and NPV found in the cutoff points 0.6 mg/dl and 1.0 mg/dl: 61.1% - 73.3% and 61.1% - 80.0%, 57.1% - 61.1% and 70.0% - 77.4%, respectively. **Conclusion:** CRP was found useful to predict late sepsis events while in early sepsis it was useful to exclude infection. In both situations CRP was found more trustful in the 1.0mg/dl cutoff point.

Keyword: Neonatal sepsis. Extreme prematurity. C-reactive protein.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 -	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA PCR COM SUAS 05 SUBUNIDADES	27
FIGURA 2 -	NÍVEIS PLASMÁTICOS DAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA APÓS ESTIMULAÇÃO.....	28
FLUXOGRAMA 1 -	DESCRIÇÃO GERAL DA AMOSTRA ESTUDADA COM A DISTRIBUIÇÃO ENTRE OS GRUPOS E SUBGRUPOS	45
GRÁFICO 1 -	DISTRIBUIÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ENCONTRADAS NOS GRUPOS SEPSE PRECOCE E SEPSE TARDIA 24 A 48 HORAS APÓS A SUSPEITA DE SEPSE	50
GRÁFICO 2 -	DISTRIBUIÇÃO DA PONTUAÇÃO NO ESCORE DE RODWELL, NO MOMENTO DA SUSPEITA DE SEPSE, ENTRE OS GRUPOS SEM SEPSE, SEPSE PRECOCE E SEPSE TARDIA, EM NÚMEROS ABSOLUTOS	51
GRÁFICO 3 -	DISTRIBUIÇÃO DA PONTUAÇÃO NO ESCORE DE RODWELL, NA REAVALIAÇÃO 24 A 48 HORAS APÓS A SUSPEITA DE SEPSE, ENTRE OS GRUPOS SEM SEPSE, SEPSE PRECOCE E SEPSE TARDIA, EM NÚMEROS ABSOLUTOS	52

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - CATEGORIAS CLÍNICAS PARA O DIAGNÓSTICO DE SEPSE	
NEONATAL	37
QUADRO 2 - FATORES DE RISCO MATERNOs RELACIONADOS A SEPSE	
NEONATAL	37

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO - GESTANTES.....	46
TABELA 2-	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS SEM SEPSE, SEPSE PRECOCE E SEPSE TARDIA EM RELAÇÃO A DADOS DE HISTÓRIA GESTACIONAL E NEONATAL	45
TABELA 3 -	DISTRIBUIÇÃO E FREQUÊNCIA DOS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS OBSERVADAS NO MOMENTO DAS SUSPEITA DE SEPSE E NA REAVALIAÇÃO 24 A 48 HORAS, ENTRE OS GRUPOS SEM SEPSE, SEPSE PRECOCE E SEPSE TARDIA.....	49
TABELA 4 -	MÉDIA DOS VALORES DE PCR (mg/dl) ENTRE OS GRUPOS SEM SEPSE E SEPSE PRECOCE	53
TABELA 5 -	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE PRECOCE NO MOMENTO DA SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) – CORTE EM 0,6mg/dl	53
TABELA 6 -	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE PRECOCE NA REAVALIAÇÃO COM 24 A 48 HORAS APÓS A SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) –CORTE EM 0,6mg/dl	54
TABELA 7 -	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE PRECOCE NO MOMENTO DA SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) – CORTE EM 1,0mg/dl	54
TABELA 8 -	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE PRECOCE NA REAVALIAÇÃO COM 24 A 48 HORAS APÓS A SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) – CORTE EM 1,0mg/dl	54
TABELA 9 -	MÉDIA DOS VALORES DE PCR (mg/dl) ENTRE OS GRUPOS SEM SEPSE NEONATAL E SEPSE NEONATAL TARDIA	55
TABELA 10 -	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE TARDIA NO MOMENTO DA SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) – CORTE EM 0,6mg/dl	56
TABELA 11 -	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE TARDIA NA REAVALIAÇÃO COM	

	24 A 48 HORAS APÓS A SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) – CORTE EM 0,6mg/dl	56
TABELA 12 -	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE TARDIA NO MOMENTO DA SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) –CORTE EM 1,0mg/dl	56
TABELA 13 -	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE TARDIA NA REAVALIAÇÃO COM 24 A 48 HORAS APÓS A SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) – CORTE EM 1,0mg/dl	56

LISTADE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACCP	- <i>American College of Chest Physicians</i>
FNT α	- Fator de Necrose Tumoral Alfa
HC	- Hospital de Clínicas
IL	- Interleucinas
PCR	- Proteína C-reativa
PCT	- Procalcitonina
RN	- Recém-nascido
RNMBP	- Recém-nascido de muito baixo peso: com peso de nascimento inferior a 1500g (MS, 2009)
RNPMT	- Recém-nascido prematuro: idade gestacional entre 32 semanas até 36 semanas e 6 dias (MS, 2009)
RNPMTEX	- Recém-nascido prematuro extremo: idade gestacional entre 22 semanas e 31 semanas e 6 dias (MS, 2009)
SCCM	- <i>Society of Critical Care Medicine</i>
Tax	- Temperatura axilar
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
UMRN	- Unidade da Mulher e do Recém-Nascido
UTI	- Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	17
1.1 OBJETIVOS	19
1.1.1 Objetivo principal	19
1.1.2 Objetivo secundário	19
2 REVISÃO DA LITERATURA	20
2.1 SEPSE NEONATAL	20
2.2 PROTEINA C-REATIVA (PCR)	26
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	34
3.1 MÉTODO CIENTÍFICO	34
3.2 CASUÍSTICA	34
3.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	34
3.3.1 Critérios de inclusão	34
3.3.2 Critérios de exclusão	35
3.4 LOCAL DO ESTUDO	35
3.5 ÉTICA EM PESQUISA	36
3.6 MÉTODO	36
3.6.1 Coleta de dados	38
3.6.1.1 Identificação do paciente	39
3.6.1.2 Dados de história gestacional	39
3.6.1.3 Dados do parto	39
3.6.1.4 Idade gestacional	39
3.6.1.5 Peso de nascimento	40
3.6.1.6 Dados clínicos no momento da suspeita de sepse neonatal e dados clínicos, evolutivos de 24 a 48 horas, após a suspeita de sepses neonatal	40
3.6.1.7 Dados laboratoriais no momento da suspeita de sepse neonatal e evolutivos, de 24 a 48 horas, após a suspeita de sepse neonatal	40
3.6.1.8 Dados das culturas de fluídos corpóreos	41
3.6.1.9 Dados clínicos concomitantes ao evento de suspeita de sepse neonatal	42
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	43

4	RESULTADOS	44
4.1	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA	44
4.1.1	Descrição da população de gestantes	46
4.1.2	Descrição da população de recém-nascidos	46
4.2	COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS SEM SEPSE, SEPSE PRECOCE E SEPSE TARDIA	47
4.2.1	Descrição das alterações clínicas observadas entre os grupos no momento da suspeita de sepse neonatal e na evolução, 24 a 48 horas após	49
4.3	DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE DE RODWELL OBTIDOS NO MOMENTO DA SUSPEITA DE SEPSE E NA REAVALIAÇÃO DE 24 A 48 HORAS	51
4.4	VALORES DE PROTEINA C-REATIVA (PCR) ENCONTRADOS EM CADA GRUPO E COMPARAÇÃO ENTRE SI	53
4.4.1	Grupo de eventos classificados como sem sepse neonatal vs grupo de eventos classificados como sepse neonatal precoce	53
4.4.2	Grupo de eventos classificados como sem sepse neonatal <i>versus</i> grupo de eventos classificados como sepse neonatal tardia	55
5	DISCUSSÃO	58
6	CONCLUSÃO	72
	REFERÊNCIAS	73
	APÊNDICES	86
	ANEXOS	94

1 INTRODUÇÃO

No final do século XIX, impulsionada inicialmente por motivos sociais e políticos, passou a haver uma maior preocupação com as altas taxas de mortalidade infantil e neonatal, principalmente na Europa. Dentro desse contexto, dois obstetras parisienses, Sthéphene Tanier e Pierre Constance Budin, começaram a promover uma assistência médica, voltada especificamente aos recém-nascidos (RN). Esta assistência se por um lado mostra-ser capaz de reduzir as taxas de mortalidade neste grupo de pacientes, ainda que inicialmente de forma modesta, por outro, trouxe consigo dois desafios: as altas taxas de infecção intra-hospitalar e a nutrição desses pacientes (SILVERMAN, 1979; LUSSKY, 1999; BAKER, 2000; PHILIP, 2005).

Com o passar dos anos foi incorporado um número cada vez maior de tecnologia na assistência a esses pacientes aumentando consideravelmente sua sobrevivência. Assim, recém-nascidos prematuros (RNPMT) e recém-nascidos prematuros extremos (RNPMTEX), até então considerados "inviáveis", passaram a sobreviver, exigindo uma melhor compreensão da sua fisiologia e necessidades (LOTT, 2006; PROCIANOY; GUINSBURG, 2005). Paradoxalmente, os avanços tecnológicos que permitiram a redução das taxas de mortalidade neonatal de valores altíssimos a valores mais aceitáveis, trouxeram consigo problemas que se tornam cada vez mais evidentes com o aumento da sobrevivência desses pacientes. Dentro dessa realidade, alguns problemas, apesar de todos os avanços tecnológicos, persistem como um desafio que no decorrer dos anos ganharam novas matizes de complexidade. Assim, se no final do século XIX e início do século XX a infecção nas unidades que prestavam atenção ao RN e RNPMT era um tema preocupante, hoje, no início do século XXI, continua a ser um tema de grande preocupação e está entre as principais causas de morbidade e mortalidade neste grupo de pacientes, principalmente nos RNPMTEX (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004; VIEIRA, 2004; CORDERO; AYRES, 2005; VIEIRA, 2005; CECCON *et al.*, 2006).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, estima-se que ocorram cerca de 5 milhões de óbitos neonatais por ano no mundo, a maior parte nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, e que, no período de 2000 a 2003, cerca de 32% dessas mortes foram relacionadas à infecção (CALDAS, 2006; WHO, 2006). No Brasil, no ano de 2002, o índice de infecção relacionada à assistência à saúde

em RN chegou a ser cinco vezes maior do que em pacientes pediátricos de maior idade (ANVS, 2008). Dentre os grupos de RN, os de muito baixo peso e de menor idade gestacional são os mais acometidos, e a sepse está entre as principais causas de óbito neonatal, sendo que após a primeira semana de vida é a principal causa (PESSOASILVA *et al.*, 2004; DUARTE; MENDONÇA, 2005; CALDAS, 2006).

De maneira geral, os RNPM e, principalmente, os RNPMTEX são considerados imunodeprimidos relativos e necessitam, frequentemente, de vários cuidados que usam técnicas invasivas (cateteres profundos, sondas, drenos etc.) o que os expõem a maior risco de infecção. Soma-se a isso que o diagnóstico de sepse neste grupo de pacientes é muito dificultado em função tanto do quadro clínico, como dos fatores de risco, e mesmo dos exames laboratoriais, serem inespecíficos (NG *et al.*, 1997; KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004; CORDERO; AYRES, 2005).

Nesse sentido, vários estudos têm sido realizados e diferentes protocolos têm sido propostos para definir com maior precisão e precocidade o diagnóstico de sepse. A maioria desses estudos preconizam a associação de parâmetros hematológicos, dados de história clínica e quadro clínico e dosagem seriada de marcadores inflamatórios (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004; VIEIRA, 2004; CORDERO; AYRES, 2005; VIEIRA, 2005; CECCON *et al.*, 2006).

No tocante aos grupos específicos dos RNPM e RNPMTEX, ainda permanecem várias incertezas. De modo geral, a maioria dos autores observa que as respostas imunológicas e inflamatórias, ainda que presentes em fases precoce da vida fetal, se dão de forma "menos amadurecidas", sem definir de maneira precisa em que estas respostas seriam diferentes quando comparadas aos adultos e mesmo à pacientes pediátricos e RN de termo (CHIESA *et al.*, 2001; ISHIBASHI *et al.*, 2002; BIRLE; NEBE; GESSLER, 2003; NG *et al.*, 2003; TURNER; POWER; EMMERSON, 2004; MUSSI-PINHATA; REGO, 2005; CIANCIARULLO *et al.*, 2008).

Na maioria dos serviços de neonatologia no Brasil são utilizados como critérios para diagnóstico de sepse, seja precoce ou tardia, os parâmetros hematológicos, dosagem seriada de proteína C-reativa (PCR), cultura de fluídos corpóreos e dados clínicos de história e exame físico (SESA/PR, 2004; MARAGOTTO; VIEIRA; SANTOS, 2006; SCHELONKA; FREIJ; McCRACKEN, 2006; RIOS; BEREZIN; GARCIA, 2008; PUOPOLO, 2008; CALIL; CALDAS, 2009; RIBEIRO *et al.*, 2009; SOUZA; OLIVEIRA, 2009; STOOL, 2009; BRITO, 2010; LIMA; BENTLIN, 2010). Dentre esses parâmetros, a PCR é a que apresenta, isoladamente, melhor valor preditor para confirmar ou

afastar quadros de sepse neonatal e tem se mostrado como uma importante ferramenta no diagnóstico dos quadros de sepse (VIEIRA, 2004; VIEIRA, 2005; CALDAS, 2006). É dentro dessa realidade que surgiu o questionamento sobre como seria o comportamento da PCR ao se considerar apenas o grupo de RNPMT e RNPMTEX. A hipótese do presente estudo é a de que dentro deste grupo específico de pacientes a PCR possa ter comportamento diverso dos demais grupos de pacientes, tendo em vista a imaturidade de vários órgãos e sistemas.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo principal

- Avaliar a confiabilidade da PCR em prever sepse neonatal, precoce e tardia, em RNPMTEX.

1.1.2 Objetivo secundário

- Estabelecer a confiabilidade (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo) da PCR na UTI-Neonatal do HC/UFPR, para afastar ou confirmar quadros de sepse neonatal, precoce e tardia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 SEPSE NEONATAL

Os avanços no conhecimento da fisiologia e fisiopatologia neonatal têm propiciado o emprego de novas técnicas e intervenções aumentando a sobrevivência dos RN, principalmente dos RNPMT e RNPMTEX (LOTT, 2006, PROCIANOY; GUINSBURG, 2005). No entanto, apesar de todo esse avanço, o manejo da sepse neonatal continua a ser um grande desafio para os Serviços de Neonatologia, tendo em vista ser ainda uma das principais causas de morbi-mortalidade dentro das Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (CECCON; VAZ, 2004; KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004; VIEIRA, 2004; CORDERO; AYRES, 2005; VIEIRA, 2005; CECCON *et al.*, 2006).

A sepse é uma síndrome complexa causada pela resposta inflamatória descontrolada do organismo, a um estímulo infeccioso, cuja apresentação clínica é variada e que pode causar disfunção ou falência de um ou mais órgão, podendo mesmo levar a morte (CARVALHO; TROTA, 2003). Assim, sepse e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) se caracterizam por uma produção excessiva de mediadores inflamatórios aliada a uma excessiva ativação de células inflamatórias. Tal reação exacerbada rompe o equilíbrio da homeostase e pode tornar-se de difícil controle. A consequência imediata deste estado é o comprometimento de múltiplos órgãos e a instalação de um quadro de choque, de difícil controle, que evolui para a síndrome de insuficiência de múltiplos órgãos acompanhado de alta mortalidade (PEREIRA JUNIOR *et al.*, 1998).

A sepse neonatal constitui-se em um importante fator para o prolongamento do tempo de internação, aumento do custo financeiro, aumento da ansiedade da família, está presente em cerca de 50% dos óbitos ocorridos na segunda semana de internação nos RN de muito baixo peso – peso de nascimento < 1500g – (RNMBP), além de aparentemente guardar relação direta com um pior desenvolvimento neuromotor e neurocognitivo nos RNPMT (CECCON; VAZ, 2004; KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004; VIEIRA, 2004; CORDERO; AYRES, 2005; VIEIRA, 2005; ADAMS-CHAPMAN; STOLL, 2006; POLIN, 2008; SILVEIRA *et al.*, 2008).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, ocorrem cerca de 5.000.000 de óbitos neonatais por ano no mundo, dos quais 98% acontecem nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento. Estima-se que na América Latina e Caribe a incidência esteja entre 3,5 e 8,9/1.000 nascidos-vivos e a infecção foi responsável por 32% das mortes neonatais no período de 2000 a 2003 (VERGNANO *et al.*, 2005). Nos Estados Unidos da América (EUA), no período de 1992 a 1994, 7,2% dos óbitos neonatais foram associados à sepse, e a incidência variou entre 1-8/1.000 nascidos-vivos. A maior parte desses óbitos ocorreu no grupo de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso ao nascer e teve uma relação inversa com a idade gestacional e o peso ao nascer.

No Brasil, no ano de 2002, estima-se que a taxa de mortalidade infantil foi de 25/1.000 nascidos-vivos e a taxa de mortalidade neonatal representou cerca de 66% das mortes entre crianças no primeiro ano de vida. Quando comparado a pacientes pediátricos de maior idade, o índice de infecções relacionadas à assistência à saúde em RN, estimado em cerca de 30%, chega a ser cinco vezes maior (ANVS, 2008).

Em um estudo multicêntrico com 4878 RN, Pessoa-Silva *et al.* (2004) relataram que 22% dos pacientes analisados apresentaram pelo menos um episódio de infecção relacionado a cuidados hospitalares (incluindo aqueles de origem materna) correspondendo a uma incidência global de 24,9/1.000 pacientes/dia. As infecções nosocomiais responderam por cerca de 72% dos quadros e as taxas foram inversamente proporcionais ao peso de nascimento (51,9% em RN com peso menor ou igual 1.000 g e 12,3% no RN com peso de nascimento > 2500 g).

No período neonatal, principalmente nos RNPM e RNPMTEX, o quadro de sepse apresenta características próprias, o que torna sua abordagem bastante diferenciada em relação à adotada em adultos e mesmo em crianças fora do período neonatal. Esses pacientes apresentam fatores de riscos próprios de sua condição como a imaturidade do sistema imunológico e imaturidade de outros órgãos e sistemas. A imaturidade de vários órgãos e sistemas gera vários outros fatores de risco para infecção como a necessidade de cateteres de implantação central, de ventilação mecânica, de uso de nutrição parenteral, por retardo no início da alimentação enteral, uso de bloqueadores H₂, uso prévio de antibioticoterapia, ruptura da barreira natural da pele dentre outros (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004; VIEIRA, 2004; CORDERO; AYRES, 2005; VIEIRA, 2005; YADAV *et al.*, 2005; LOTT, 2006).

Concomitante a todos esses fatores de riscos, os sinais clínicos de sepse no RNPMPT são muito inespecíficos, e a demora no diagnóstico e o início de uma terapêutica adequada e agressiva representam uma grande probabilidade de um desfecho desfavorável. Assim, o início de antibioticoterapia empírica e precoce é prática comum nas UTI-Neonatais nos casos de suspeita de sepse (JANKOVIC *et al.*, 2001; VIEIRA, 2004; VIEIRA, 2005; CORDERO; AYRES, 2005, GROHSKOPF *et al.*, 2005; CECCON *et al.*, 2006; LOTT, 2006). Por outro lado, esta prática contribui para o aparecimento e a disseminação de bactérias multirresistentes aos antimicrobianos, além do risco de expor esses RNPMPT, desnecessariamente, aos efeitos colaterais destas drogas (CORDERO; AYRES, 2005, GROHSKOPF *et al.*, 2005).

No intuito de melhor ajustar a abordagem a esses pacientes, algumas classificações e sistematizações têm sido propostas que vão desde definições mais precisas e em concordância com os consensos gerais até classificações mais específicas do período neonatal, como a classificação pelo tempo de início do quadro de sepse.

A Conferência realizada pelo *American College of Chest Physicans* (ACCP) e pela *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) em 1991 (VIEIRA, 2004), que teve como objetivo sistematizar as definições utilizadas para sepse, determinou que:

- a) Os termos "septicemia", "síndrome séptica" e "choque refratário" deveriam ser abolidos;
- b) Que sepse deveria ser diagnosticada a partir de confirmação laboratorial;
- c) Para pacientes com quadro clínico sugestivo deveriam ser utilizados os termos "sepse comprovada", "sepse suspeita" e "sepse ausente";
- d) Para pacientes abaixo de 12 meses sem confirmação laboratorial (hemocultura positiva), incluindo os RN, o critério clínico sugerido seria da constatação da presença de um dos seguintes sinais sem outras causas reconhecíveis: febre (Temperatura axilar (Tax) > 38°C), hipotermia (Tax < 36°C), apneia e(ou) bradicardia.

Em 2001, a Conferência Internacional de Definições de Sepse (LEVY *et al.*, 2003) reviu as definições e os parâmetros propostos pela ACCP e SCCM em 1991 (BONE; SIBBALD; SPRUNG, 1992) manteve, de forma geral, as definições previamente feitas, porém aumentando a lista de sinais e sintomas sugestivos de sepse

apresentando uma lista mais completa e propondo a utilização de um sistema de estadiamento dos quadros de sepse.

Em 2005 (GOLDSTEIN *et al.*, 2005) foi publicado o documento da Conferência Internacional do Consenso de Sepse em Pediatria, no qual um grupo de *experts* de vários países elaborou definições mais específicas para a faixa pediátrica, baseados nos consensos anteriores de 1991 e 2001. As propostas levaram em conta, por exemplo, os diferentes pontos de corte para definir anormalidade tanto para sinais clínicos quanto para exames laboratoriais, de acordo com a faixa etária. Foram propostos sete grupos, divididos por faixa etária. Dentro do período neonatal foram propostos dois grupos: recém-nascidos do dia zero até final da primeira semana de vida e neonatos do final da primeira semana de vida até o início do primeiro mês de vida. Contudo, essas definições não incluem os RNPMT e (ou) RNPMTEX (BRILLI; GOLDSTEIN, 2005).

Em outubro de 2008, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no Brasil, publicou o manual "Neonatologia: Critérios nacionais de infecção relacionadas à assistência à saúde". Este manual teve por objetivo sistematizar a vigilância das infecções relacionadas à assistência à saúde, em neonatologia. Ainda, para atingir tal objetivo, foram propostos alguns critérios para classificação da sepse neonatal e fatores de risco, dentre outros (ANVS, 2008).

Classicamente, a sepse neonatal tem sido classificada em quadros precoces e tardios, levando-se em conta o tempo de aparecimento dos sinais e sintomas, e os relacionando a fatores de risco materno e ambientais. Os quadros classificados como sepse precoce são aqueles em que os sintomas aparecem dentro das primeiras 72 horas de vida, sendo que cerca de 80 a 90% tem início nas primeiras 48 horas. Alguns autores propõem como precoce aqueles com aparecimento de sintomas até 48 horas e outros até 72 horas de vida (GAYNES, 1996; KAFTAN; KINNEY, 1998; RUGOLO, 2000; STOLL *et al.*, 2002; BALTIMORE, 2003; KAUFMAN; FARCHILD, 2004). Esses quadros estão relacionados à transmissão vertical, por disseminação hematogênica, a partir de uma infecção materna, antes ou durante o nascimento. De maneira geral, mantém relação com complicações obstétricas como bolsa rota prolongada, corioamnionite, infecção urinária ou colonização materna pelo estreptococo do grupo B. Os agentes etiológicos habitualmente encontrados são os germes do trato genitourinário feminino, tais como: *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Lysteria monocytogenes*, *Klebsiella sp* e *Enterococcus sp* (GAYNES,

1996; KAFTAN; KINNEY, 1998; RUGOLO, 2000; STOLL *et al.*, 2002; BALTIMORE, 2003; KAUFMAN; FARCHILD, 2004).

O aparecimento de sinais e sintomas associados à sepse neonatal após 72 horas de vida são classificados como sepse neonatal tardia. Relacionam-se com o ambiente pós-natal e procedimentos invasivos e micro-organismos adquiridos por transmissão horizontal nas unidades de internação, sendo portanto, consideradas infecções nosocomiais. Os agentes infecciosos habitualmente relacionados a esses quadros têm uma variação de acordo com as condições locais de cada unidade e a flora microbiota local. Frequentemente estão envolvidos na sepse neonatal tardia os estafilococos coagulase-negativo (especialmente o *Staphylococcus epidermidis*), *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella sp*, *Enterobacter sp* e outros gram-negativos entéricos e *Candida sp* (GAYNES, 1996; KAFTAN; KINNEY, 1998; RUGOLO, 2000; STOLL *et al.*, 2002; BALTIMORE, 2003; POLIN, 2003; KAUFMAN; FARCHILD, 2004).

Apesar dessas sistematizações, ainda hoje persiste o desafio dentro das UTIs-Neonatal de se estabelecer protocolos que permitam um grau de suspeição de sepse, seja precoce ou tardia, com maior segurança, com custos razoáveis e de modo menos invasivo possível, de forma a nortear não só o início dos esquemas de antibioticoterapia empírica e precoce, mas também a descontinuação dos mesmos nos casos em que o grau de suspeição não mais justificar o uso de antibióticos (VIEIRA, 2004; KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004; GROHSCOPF *et al.*, 2005; LOTT, 2006; CALDAS, 2006).

O teste diagnóstico, ainda hoje, considerado "*padrão ouro*" para diagnóstico de certeza de sepse neonatal é a cultura de fluídos corporais positivas, principalmente a hemocultura, definindo uma bacteremia (VIEIRA, 2005; CECCON *et al.*, 2006; CALDAS, 2006; LAM; NG, 2007). Contudo, este "*padrão ouro*" apresenta vários fatores complicantes. Um resultado positivo pode demorar de um a dois dias de incubação, seguidos de mais dois a três dias para identificação do germe. Ainda mais importante, para um resultado negativo, são necessários cerca de cinco dias de período de incubação. Além disso, é um teste com grande número de falsos negativos, principalmente em RNPM, em que as amostras acabam por se constituir de pequenos volumes de sangue e frequentemente a bacteremia se dá de forma intermitente e transitória nos estágios iniciais da infecção, que em média demora cerca de 24 a 72 horas para ter indício de positividade (LAM; NG, 2007). Soma-se a isso o dado que a positividade de hemoculturas é baixo (< 40%), principalmente nos casos de sepse neonatal precoce.

Como este teste tem baixa taxa de positividade e o resultado final é demasiadamente demorado, não se presta para definir o início da antibioticoterapia, mas apenas para confirmar casos considerados suspeitos (VIEIRA, 2004; VIEIRA, 2005; CECCON *et al.*; 2006).

Nesse sentido, inúmeros estudos têm sido publicados tentando validar protocolos para suspeição de sepse no período neonatal. Para tanto, tem sido propostos protocolos que levam em consideração a presença de um ou mais sinais clínicos e dados de fator de risco materno associados a dados laboratoriais, dentre eles os parâmetros hematológicos (MANROE *et al.*, 1979; RODWELL; LESLIE; TUDEHOPE, 1988; MOUZINHO *et al.*, 1994; GHOSH; MITTAL; JAGANATHAN, 2001; VARSHA *et al.*, 2003; VIEIRA, 2004; VIEIRA, 2005) e (ou) a dosagem sérica dos mediadores inflamatórios, principalmente a proteína C reativa, interleucina 6, interleucina 8 e procalcitonina (BERGER *et al.*, 1995; NG *et al.*, 1997; VAZ *et al.*, 1998; JANKOVIC *et al.*, 2001; ARNON *et al.*, 2004; DISTEFANO *et al.*, 2004; HODGE *et al.*, 2004; KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004; van ROSSUM; WULKAN; OUDESLUYS-MURPHY, 2004; VIEIRA, 2005; FENDLER; PIOTROWSKI, 2008; NG; LAM, 2010).

A maioria desses estudos traça comparações entre esses protocolos e muitos sugerem a utilização de dois ou mais marcadores de reação inflamatória associados aos dados de suspeição clínica e (ou) dados hematológicos visando aumentar a acurácia para determinação dos casos suspeitos de sepse precocemente. Esta proposta se baseia no fato de que todos os parâmetros, disponíveis até o momento, são inespecíficos (BERGER *et al.*, 1995; VARSHA *et al.*, 2003; GROHSKOPF *et al.*, 2005; VERBOON-MACIOLEK *et al.*, 2006).

Assim, os critérios de suspeição que se baseiam nos achados clínicos e fatores de risco materno e (ou) de história clínica são limitados, visto que são achados inespecíficos para infecção e muitas vezes tardios, ou seja, quando há suspeição o quadro de sepsis já está instalado tendo um pior prognóstico (KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004; VIEIRA, 2005).

Os parâmetros hematológicos também são inespecíficos e além disso sofrem influência de vários estados fisiológicos e de fatores técnico-laboratoriais que podem interferir na interpretação dos resultados mesmo quando associados aos achados clínicos e fatores de risco para infecção (VAZ *et al.*, 1998; KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004; VIEIRA, 2005). No entanto, esta associação de informações aumenta consideravelmente a suspeição de infecção de forma que alguns autores estabeleceram protocolos

baseados nestes dois dados (RODWELL; LESLIE; TUDEHOPE, 1988; GHOSH; MITTAL; JAGANATHAN, 2001; MANUCHA *et al.*, 2002; VARSHA *et al.*, 2003).

Os mediadores da reação inflamatória ou proteínas de fase aguda têm despontado como uma opção confiável e promissora no diagnóstico precoce da sepse neonatal. Embora não sejam específicos para infecção, podendo estar relacionados a uma série de outras patologias, têm a importante característica de elevar sua concentração plasmática em muitas vezes nas fases precoce do início da injúria inflamatória. Dentre estas proteínas de fase aguda destacam-se a interleucina-6 (IL-6), interleucina (IL-8), fator de necrose tumoral, procalcitonina (PCT) e a PCR (NG *et al.*, 1997; el-SAMEEA *et al.*, 2004; ARNON *et al.*, 2004; DISTEFANO *et al.*, 2004; VIEIRA, 2004; ARKADER *et al.*, 2006; VERBOON-MACIOLEK *et al.*, 2006; ARNON *et al.*, 2007; FENDLER; PIOTROWSKI, 2008; NG; LAM, 2010). Em termos clínicos, principalmente em países como o Brasil, a PCR é a que tem sido mais amplamente utilizada (SESA/PR, 2004; MARAGOTTO; VIEIRA; SANTOS, 2006; RIOS; BEREZIN; GARCIA, 2008; CALIL; CALDAS, 2009; RIBEIRO *et al.*, 2009; SOUZA; OLIVEIRA, 2009; BRITO, 2010; LIMA; BENTLIN, 2010).

Se no RN os quadros de sepse apresentam particularidades próprias deste período, nos RNPM, principalmente nos de idade gestacional < 32 semanas e (ou) 1500 g, estas particularidades são ainda mais marcantes e discutidas. Em virtude da imaturidade acentuada de seu sistema imunológico e de outros órgãos e sistemas, até as respostas inflamatórias, hematológicas e clínicas podem adquirir aspectos diferentes do esperado, tornando ainda mais difícil estabelecer com segurança os quadros de suspeição de sepse. Por outro lado, estes RN são os de maior risco para infecção, são os que têm maior probabilidade de apresentar complicações com os efeitos colaterais dos antimicrobianos e ao mesmo tempo é o grupo com maior risco para receber vários cursos antibióticos (NG *et al.*, 1997; KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004; CORDERO; AYRES, 2005).

2.2 PROTEINA C-REATIVA (PCR)

Em 1930, Tillett e Francis, na Universidade de Rockefeller, descreveram uma substância que reagia com o polipeptídeo "C" da parede celular do *Streptococcus*

pneumoniae, em indivíduos com infecção aguda por este micro-organismo. Essa substância foi chamada inicialmente de substância C-reativa e tinha como uma das principais características uma elevação muito importante dos níveis sanguíneos já na fase inicial da infecção, retornando a níveis quase indetectáveis naqueles que evoluíam com melhora e cura (DU CLOS; MOLD, 2004; MARNELL; MOLD; DUCLOS, 2005).

Posteriormente verificou-se tratar de uma proteína, passando então a ser denominada proteína C-reativa (PCR). Mediante técnicas de microscopia eletrônica e Raio-X por cristalografia foi classificada como uma proteína do grupo das pentraxinas, composta por cinco subunidades arranjadas em formação cíclica (DU CLOS; MOLD, 2004; MARNELL; MOLD; DUCLOS, 2005) (Figura 1).



FIGURA 1 - REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA PCR COM SUAS 05 SUBUNIDADES
FONTE: Pepys e Hirschfield (2003)

Nos seres humanos, a PCR é primordialmente produzida no fígado, pelos hepatócitos, embora alguns autores sugiram que possa haver outros sítios de produção. Acredita-se que a PCR possa se depositar em vários tecidos em processo de inflamação aguda. Sua produção é estimulada pela IL-6 e IL-1, podendo também ser influenciada por outras substâncias, tais como o glicocorticóide (HURLIMANN; THORBECKE; HOCHWALD, 1966; PEPYS; HIRSCHFIELD, 2003; DU CLOS; MOLD, 2004; MARNELL; MOLD; DUCLOS, 2005). É considerada uma proteína típica de fase aguda. Embora, de maneira geral, os níveis circulantes de PCR se correlacionem diretamente com os níveis de IL-6 e outros marcadores inflamatórios, ela está entre os mediadores que apresentam alterações mais marcantes nos níveis plasmáticos. Sua concentração plasmática pode se elevar até 1000 vezes. Esta elevação nos níveis plasmáticos começa a ocorrer cerca de 4 a 6 horas após o início da injúria inflamatória, atingindo seu pico por volta de 36 a 50 horas, mantendo-se esta elevação enquanto se mantiver o processo inflamatório (VIEIRA, 2004; VIEIRA, 2005; CALDAS, 2006) (Figura 2).

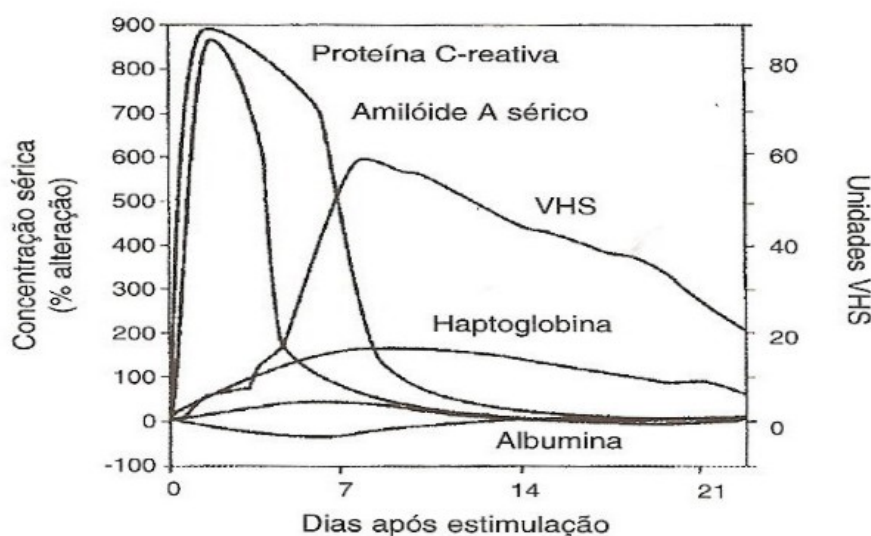


FIGURA 2 - NÍVEIS PLASMÁTICOS DAS PROTEÍNAS DE FASE AGUDA APÓS ESTIMULAÇÃO
 FONTE: Vieira (2005)

Sabe-se que a PCR possui vários sítios de ligação, sempre relacionados ao processo inflamatório. Sua utilidade clínica tem sido bem documentada e em pacientes adultos tem sido utilizada como preditor de infarto do miocárdio, marcador de atividade de algumas doenças inflamatórias, complicações alérgicas das infecções e nas infecções propriamente ditas (PEPYS; HISCHFIELD, 2003; DU CLOS; MOLD, 2004; MARNELL; MOLD; DUCLOS, 2005).

Em relação ao seu papel nos processos infecciosos, mais especificamente, sabe-se que é capaz de se ligar ao Complemento Cq1, ativando a via clássica da cascata do complemento, favorecendo a opsonização de micro-organismos. A ativação do complemento também parece ter importância na gênese da lesão tecidual nos sítios onde a PCR se liga; no entanto, a ativação da via clássica do complemento pela PCR não é eficiente para gerar complexos de ataque de membrana, potentes fatores quimiotáxico de neutrófilos, que podem induzir lesão tecidual (DU CLOS; MOLD, 2004; MARNELL; MOLD; DUCLOS, 2005). Postula-se que isso ocorra devido à interação da PCR com um complemento regulador de proteínas, denominado Fator H. Na verdade, não é claro o quanto a PCR contribui para lesão tecidual durante o processo inflamatório.

Dentre as características da PCR, algumas têm maior importância clínica. O fato de ela não transpor a barreira placentária garante que a elevação nos níveis plasmáticos detectáveis no RN representa síntese endógena destes, podendo ser relacionados a uma injúria inflamatória atual e em atividade neste organismo. Esse

aspecto ganha especial importância no diagnóstico da sepse precoce, quando a detecção de elevação dos níveis plasmáticos não pode ser atribuída à produção materna de PCR (CHIESA *et al.*, 2001; VIEIRA, 2004, VIEIRA, 2005; CALDAS, 2006; BANY-MOHAMMED, 2009).

Outra característica é o tempo para haver alteração detectável nos níveis plasmáticos. Apesar de já haver alterações com 4 a 6 horas após início da injúria inflamatória, estas alterações, nos RN, são melhor detectadas após 12 a 24 horas. Alguns autores discutem se a PCR deveria ser considerada um marcador precoce, tendo em vista que sua ascensão é mais tardia do que a da procalcitonina (PCT), amilóde A sérico e de algumas citocinas, como a IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (FNT α) (NG, 2004). Por outro lado, seus níveis plasmáticos se mantêm muito elevados durante todo o processo inflamatório, decaindo de acordo com a resolução deste e atingindo normalização em três a cinco dias. Algumas das citocinas, como a IL-6 e o fator de FNT α , ascendem os níveis plasmáticos mais precocemente, mas ao contrário da PCR, caem rapidamente para a normalidade em 24 a 48 horas devido a sua meia vida muito curta, podendo gerar resultados falso-negativos. Dessa forma, a manutenção de níveis séricos elevados da PCR pode ser interpretada como complicação ou falha terapêutica (GABAY; KUSHNER, 1999; NG, 2004, MITAKA, 2005; ZAVARIZ *et al.*, 2006; CALDAS, 2006; TURNER *et al.*, 2006; LAM; NG, 2007).

Vale ressaltar que, apesar dos resultados encontrados com a utilização dos níveis séricos das citocinas, como um todo, serem positivos e haver uma tendência a se recomendar a associação de pelo menos dois marcadores de inflamação, a maioria dos protocolos de investigação laboratorial para sepse neonatal não cita a utilização da dosagem destas citocinas de forma rotineira, ficando seu uso, por ora, destinado a estudos científicos. Isso, provavelmente, se deve ao fato de ainda haver resultados contraditórios em relação à superioridade destes testes para definir sepse em comparação com a dosagem seriada da PCR, método mais conhecido, de operacionalidade mais fácil e com custo mais atraente (CECCON *et al.*, 2006; LACROIX, 2007; KHASSAWNEH *et al.*, 2007; ARNON; LITMANOVITZ, 2008; SOUZA, 2009).

Outro ponto a ser levado em consideração ao analisar os níveis séricos da PCR é que, por ser um marcador de processo inflamatório, vários fatores não ligados diretamente a um quadro infeccioso podem gerar elevação dos níveis plasmáticos. Assim, embora tenha se mostrado mais útil do que o hemograma, situações como

parto normal complicado, asfixia perinatal grave, pneumonite por aspiração de mecônio, hemorragia peri e intraventricular, ruptura prolongada de membranas ovulares e sofrimento fetal agudo também podem provocar elevação dos seus níveis plasmáticos (BENITZ *et al.*, 1998; CHIESA *et al.*, 2001; VIEIRA, 2004; VIEIRA, 2005; CALDAS, 2006; BANY-MOHAMMED, 2009). O dilema aumenta ao se considerar que os RNPM e, principalmente os RNPMTEX, estão mais expostos a várias dessas situações ao nascimento.

Há dificuldade de determinar de forma precisa os níveis séricos "normais" da PCR, em particular nos dois primeiros dias, em que ocorre uma ascensão logo após o nascimento, atingindo um pico em 24 a 36 horas e declinando a valores "normais" em 48 horas. Acredita-se que este fenômeno se deva a algum mecanismo fisiológico de adaptação, uma vez que estas alterações são mais intensas nos partos normais do que nos partos cesáreos (BENITZ *et al.*, 1998; CHIESA *et al.*, 2001; ISHIBASHI *et al.*, 2002).

O ponto de corte para normalidade mais aceito é de 1mg/dl. Alguns autores fizeram medidas seriadas do nível plasmático de PCR em RN, a maioria de termo, sem sinais de infecção e encontraram valores máximos próximos de 1mg/dl e com mediana oscilando em torno de 0,5 a 0,6 mg/dl (BENITZ *et al.*, 1998; CHIESA *et al.*, 2001; ISHIBASHI *et al.*, 2002). Benitz *et al.* (1998) fizeram um estudo grande, analisando 1002 episódios de suspeita de infecção precoce e 184 de infecção tardia, utilizando o método de nefelometria para dosagem da PCR plasmática e construíram uma curva ROC. O ponto de corte de maior sensibilidade foi de 1,0 mg/dl.

Assim, dentro da lógica descrita acima, alguns autores sugerem que a dosagem da PCR deva ser realizada, preferencialmente entre 18 a 24 horas de vida, quando o pico da PCR seria mais facilmente detectado. Esta não seria útil na decisão de iniciar ou não antibioticoterapia na sepse precoce, já que não seria um marcador precoce. Contudo, como todos os marcadores de reação inflamatória, sua dosagem deve ser seriada e então o fato de a PCR manter níveis muito alterados enquanto houver manutenção do processo inflamatório, a torna muito útil, para junto com a evolução clínica, culturas e outros exames laboratoriais, como o hemograma, descartar ou não com bastante segurança a presença de quadro infeccioso e garantir a suspensão precoce dos esquemas de antibióticos, reduzindo custos, efeitos colaterais e resistência bacteriana (BENITZ *et al.*, 1998; CHIESA *et al.*, 2001; ISHIBASHI *et al.*, 2002, ESCOBAR, 2003; VIEIRA, 2004; VIEIRA, 2005; BANY-MOHAMMED *et al.*, 2009;

VENKATESH; ADAMS; WEISMAN, 2011). Esta lógica já é relativamente bem definida quando aplicada a pacientes adultos, pediátricos e até a RN de termo. Mas há inúmeras dúvidas e controvérsias com relação aos RNPMT e RNPMTEx.

Em verdade, na literatura ainda há muita incerteza quanto aos níveis de PCR e marcadores inflamatórios dentro dos grupos de RNPMT e RNPMTEx, até pelas dificuldades já enumeradas acima, apesar de ser este grupo o que mais incide complicações infecciosas, sejam elas precoces ou tardias.

NG *et al.* (2003) conduziram estudo prospectivo com RNPMT/RNPMTEx com peso de nascimento < 1500 g e mediana de idade gestacional de 28 a 29 semanas em que foram analisados 127 episódios com suspeita de sepse tardia em 37 RN, e os resultados sugeriram uma boa interação entre os sistemas pró-inflamatórios e anti-inflamatório e que esta interação já estaria presente em idades gestacionais precoces.

De maneira similar, Cianciarullo *et al.* (2008) realizaram estudo visando comparar respostas inflamatória e anti-inflamatórias com a evolução dos quadros e sepse. O grupo estudado foi de 31 RN, sendo 16 de termo e 15 pré-termo. A mediana da idade gestacional foi de 38 6/7 semanas (mínimo 26 5/7 – máximo 41 3/7) e os resultados encontrados indicam haver uma correlação entre um prognóstico pior (quadros de sepse grave) e o predomínio dos componentes pró-inflamatórios, no grupo como um todo, até o 3.º dia após diagnóstico.

Por outro lado, Turner Power e Emmerson (2004) publicaram um estudo com vistas a estabelecer a intensidade da resposta da PCR em comparação com a idade gestacional. Foram avaliados retrospectivamente (entre 1993-2002) 3574 RN com idade gestacional entre 24 a 41 semanas de idade gestacional. No total foram analisados 10.703 valores de PCR obtidos na 1.ª semana de vida destes pacientes; e, quando separados por faixa de idade gestacional, os resultados apontaram para uma resposta mais intensa (com valores maiores) em proporção direta ao aumento da idade gestacional. Nesse estudo foi proposto um ponto de corte de 60 mg/l. Embora vários fatores possam ter influenciado esses resultados, o amadurecimento com a idade gestacional parece ter sido um ponto bastante importante.

Ishibashi *et al.* (2002), para tentar elucidar a cinética da PCR sérica e o(s) mecanismo(s) envolvidos no aumento imediato pós-natal em RN não infectados, fizeram uma análise das mudanças ocorridas no nível sérico da PCR em RN saudáveis nascidos em condições de parto diferentes. Para tanto, utilizaram um método analítico de quantificação da PCR, ultrassensível. Foram analisadas, no total, amostras de

110 RN com diferentes idades gestacionais. Nos resultados eles encontraram, além de um aumento maior nos níveis séricos de PCR, nos RN nascidos de parto normal, uma correlação com idade gestacional em que RN com idade gestacional menor que 38 semanas tiveram um aumento nos níveis séricos da PCR significativamente menor do que os RN com idade gestacional maior de 38 semanas. Este dado foi atribuído a uma possível imaturidade da função hepática e inabilidade do fígado em produzir algumas proteínas, dentre elas a PCR, nestes pacientes.

Mussi-Pinhata e Rego (2005) fizeram uma revisão dos artigos publicados nos últimos 15 anos na base de dados no MEDLINE, sobre os principais aspectos do desenvolvimento imunológico fetal. Embora tenham encontrado descritos fatores intrínsecos (imunológicos) e extrínsecos (deficiência das barreiras cutâneas e mucosas, por ex.) envolvendo as deficiências dos RNPMT e RNPTMEX e sinais de aparecimento de componentes do sistema imunológicos apontados já nos primórdios da vida fetal, a grande maioria deste desenvolvimento se completa no último trimestre de gestação e alguns continuam e se completam após o nascimento. Isso parece explicar a maior suscetibilidade desses pacientes a infecções.

Birle, Nebe e Gessler (2003) conduziram estudo a fim de determinar relação da idade com a baixa expressão da molécula HDL-DR (*Human Leucocyte Antigen classe II*) em monócitos de RN termo e prematuros, com e sem sinais de infecção, como forma de ser um marcador precoce de sepse neonatal. Compararam um grupo de 176 RN com um grupo de 92 adultos saudáveis e encontraram que a expressão da HDL-DR foi menor em RN com menos de 32 semanas de idade gestacional quando comparadas a outros RN com idade gestacional maior, e sugeriram que isso contribuiria para a diminuição das defesas imunológicas e que as imaturidades imunológicas dos RN, principalmente os RPTMEX, afetam tanto a imunidade adquirida como a inata.

Dessa forma, embora já haja grandes avanços no conhecimento sobre as interações do sistema imunológico e as respostas inflamatórias (pró e anti-inflamatória), e estes dados venham ajudando a definir com maior precisão e precocidade o diagnóstico de sepse no grupo de RN a termo, no tocante aos grupos específicos dos RNPMT e RPTMEX, ainda permanecem várias incertezas. Estas se devem, provavelmente, ao pequeno número de trabalhos voltados especificamente para esse grupo de paciente e às dificuldades envolvidas nos cuidados desses pacientes.

De modo geral, a maioria dos autores cita que as respostas imunológicas e inflamatórias se dão de forma "menos amadurecidas", ainda que sem definir de maneira precisa em que essas respostas seriam diferentes quando comparadas aos adultos e mesmo pacientes pediátricos e RN de termo. Como citado anteriormente, algumas dessas manifestações já estão presentes na vida fetal precocemente, mas, levando-se em conta o processo imunológico/inflamatório como um todo, os RNPMT e RNPMTEX estão em desvantagem em relação ao grupo de crianças nascidas a termo ou de maior idade gestacional (CHIESA *et al.*, 2001; ISHIBASHI *et al.*, 2002; BIRLE; NEBE; GESSLER, 2003; DEMBINSKI *et al.*, 2003; NG *et al.*, 2003; CECCON; VAZ, 2004; TURNER; POWER; EMMERSON, 2004; MUSSI-PINHATA; REGO, 2005; CIANCIARULLO *et al.*, 2008).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 MÉTODO CIENTÍFICO

O desenho proposto para o estudo caracterizou-o como estudo observacional, prospectivo, longitudinal.

Os pacientes incluídos foram avaliados por protocolo especialmente delineado para o estudo.

3.2 CASUÍSTICA

Foram estudados RNPTM admitidos nas UTI-Neonatal ou de Risco Intermediário do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC-UFPR), no período compreendido de 01 de fevereiro de 2008 até 31 de dezembro de 2008.

No período de 1.º de fevereiro de 2008 a 31 de dezembro de 2008, foi registrado o nascimento de 100 RN com IG < 32 semanas na maternidade da Unidade da Mulher e do Recém-Nascido(UMRN) HC-UFPR. Desses, dez tiveram óbito com menos de 30 horas de vida, sete tiveram óbito registrado na sala de parto, dez foram transferidos para outros serviços e três apresentavam malformações congênitas importantes. Todos estes casos preencheram os critérios de exclusão. Em 32 RN, ou não foi obtido o TCLE ou houve perda de dados (exames não coletados nos períodos estabelecidos) de forma a inviabilizar a análise do evento.

3.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

3.3.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos RNPMT, com idade gestacional (IG) menor que 32 semanas, nascidos no período de 01 de fevereiro de 2008 até 31 de dezembro de 2008, na

Maternidade do HC-UFPR, e internados na UTI Neonatal, Serviço de Neonatologia do mesmo hospital, nos quais houve suspeita clínica de sepse neonatal, precoce ou tardia, com consequente avaliação laboratorial, sem levar em consideração o início ou não de antibioticoterapia.

RNPMT com as mesmas características citadas acima, nascidos em outros serviços, mas admitidos na UTI neonatal do HC-UFPR, também foram incluídos. Nestes casos, entretanto foram considerados apenas os eventos de suspeita de sepse neonatal ocorridos após admissão na UTI neonatal do HC-UFPR.

3.3.2 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo todos os RN que:

- Apresentavam malformações congênitas graves com indicação cirúrgica de urgência ou emergência;
- Síndromes genéticas incompatíveis com a vida;
- Foram transferidos para outros serviços ou evoluíram para óbito antes do término da coleta de dados.

3.4 LOCAL DO ESTUDO

O Serviço de Neonatologia do HC-UFPR é credenciado pelo gestor do Sistema Único de Saúde como um centro terciário para tratamento de RNPMT e de risco. Conta com 10 (dez) leitos de terapia intensiva e 15 (quinze) leitos de risco intermediário, cuja taxa de ocupação durante o período de estudo foi próxima ou superior a 100%.

Estas unidades atendem predominantemente às crianças nascidas na Maternidade do HC-UFPR, que é um dos centros de referência para gestações de alto risco em Curitiba e região metropolitana.

3.5 ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa obteve aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR e está registrado no BANPESQ sob o número 2007021191 (Anexo 1).

Para participar do estudo, os pais ou responsáveis autorizavam a inclusão dos mesmos pacientes, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Apêndice1).

3.6 MÉTODO

Por tratar-se de um estudo observacional não houve interferência por parte do pesquisador em sugerir ou definir condutas clínicas ou coleta de exames além dos que já fazem parte da rotina da UTI neonatal do HC-UFPR (Anexo 2).

Dessa forma, dos pacientes que preencheram os critérios de inclusão e que tiveram suspeita de sepse neonatal, precoce ou tardia, pelo corpo clínico da UTI neonatal do HC-UFPR, foram acompanhados e coletados dados referentes a alterações clínicas compatíveis com sepse neonatal, dados laboratoriais de culturas, hematologia e PCR, bem como de outras situações clínicas concomitantes aos eventos analisados.

As coletas de dados clínicos e laboratoriais foram feitas no momento da suspeita de sepse neonatal e, evolutivamente, 24 a 48 horas após o momento da suspeita. Em relação às alterações clínicas, foram consideradas apenas as descritas pela equipe assistencial da UTI neonatal do HC-UFPR.

Os eventos analisados foram inicialmente divididos em:

- Sepse neonatal precoce: suspeita feita até 72 horas após nascimento;
- Sepse neonatal tardia: suspeita feita após 72 horas do nascimento.

Os dois grupos foram então subdivididos em três subgrupos:

- Sepse neonatal confirmada: cultura de líquidos corpóreos positivas e sinais clínicos compatíveis com quadro de sepse;

- Sepses neonatal suspeita: alterações clínicas evolutivas (24 a 48 horas após suspeita o quadro infeccioso), compatíveis com quadro de sepsis e cultura de fluidos corpóreos negativa;
- Sepses neonatal não confirmada: alterações clínicas evolutivas, incompatíveis com quadro de sepsis e cultura de fluidos corpóreos negativas.

Foram considerados como pacientes com quadro clínico compatível de sepsis precoce aqueles que apresentaram suspeita de sepsis dentro das primeiras 72 horas de vida e que na avaliação de 24 a 48 horas, após suspeita de sepsis, mantinham pelo menos um ou mais achados clínicos de dois grupos diferentes de sinais e sintomas associado a pelo menos um fator de risco perinatal ou pelo menos um ou mais achados clínicos de três grupos diferentes de sinais e sintomas, conforme enumerados por Panero *et al.* (1997), Messer *et al.* (1996) e Vieira (2004).

Foram considerados como pacientes com quadro clínico compatível de sepsis tardia aqueles que apresentaram suspeita de sepsis após 72 horas de vida e que na avaliação de 24 a 48 horas, após suspeita de sepsis, mantinham pelo menos um ou mais achados clínicos de três grupos diferentes de sinais e sintomas, conforme enumerados por Panero (1997), Messer *et al.* (1996) e Vieira (2004) (Quadros 1 e 2).

Instabilidade Térmica	Hipotermia (Tax < 36°C) ou hipertermia (Tax > 37,5°C) por duas vezes em 24h.
Quadro Respiratório	Apneias repetidas (> 2 em 24 h), bradipneia (FR < 30 irpm), taquipneia (FR > 60 irpm), retrações costais e subcostais, batimento de asa de nariz, cianose, aumento da necessidade de oxigênio e dos parâmetros do respirador em RN previamente estável.
Quadro Neurológico	Hipotonia, convulsões.
Quadro Comportamental	Irritabilidade, letargia.
Quadro Gastrointestinal	Distensão abdominal, vômitos, resíduo gástrico, recusa da sucção em RN que sugavam previamente sem problemas, icterícia sem causa definida e com predomínio da fração direta da bilirrubina.
Quadro Cardiovascular	Palidez cutânea, pele fria e sudoreica, hipotensão (PA < 30mmHg ou necessidade do uso de aminas para mantê-la acima deste nível), tempo de enchimento capilar lentificado (> 2 seg.).
Sinais de Sangramento	Quadro sugestivo de coagulação intravascular disseminada.
Avaliação Subjetiva	RN não parece bem.

QUADRO 1 - CATEGORIAS CLÍNICAS PARA O DIAGNÓSTICO DE SEPSIS NEONATAL
FONTE: Messer *et al.* (1996); Panero *et al.* (1997) e Vieira (2004)

- Infecção do trato urinário (suspeita ou comprovada) que não tenha sido tratada adequadamente antes do início do trabalho de parto;
- Infecções do trato genital no período periparto;
- Sinais clínicos ou laboratoriais (anatomopatológico) de corioamnionite, como presença de líquido amniótico fétido, leucorreia, febre periparto ou hipotonia uterina;
- Herpes genital ou papilomavírus.

QUADRO 2 - FATORES DE RISCO MATERNAIS RELACIONADOS A SEPSIS NEONATAL
FONTE: Messer *et al.* (1996); Panero *et al.* (1997) e Vieira (2004)

Foi analisado dentro de cada um dos grupos e subgrupos predefinidos o comportamento da PCR, além dos dados antropométricos, e das condições clínicas e da história perinatal associadas a cada uma das situações.

Foi considerado para efeito de inclusão cada evento de suspeita de sepse neonatal, precoce ou tardia. Assim, um mesmo paciente pode ter tido os dados coletados mais de uma vez em eventos separados.

3.6.1 Coleta de dados

Os dados foram coletados, em protocolo especificamente desenhado para o estudo (Apêndice 2), dos prontuários dos pacientes (prontuário da mãe e do recém-nascido) selecionados, assim como do sistema informatizado do laboratório de Análises Clínicas do HC-UFPR e compilados em planilha do programa *Microsoft Office Excel*[®].

A coleta de dados constitui-se de:

- a) identificação do paciente;
- b) dados de história gestacional;
- c) dados do parto;
- d) idade gestacional;
- e) peso de nascimento do RN;
- f) dados clínicos no momento da suspeita de sepse neonatal e dados clínicos, evolutivos de 24 a 48 horas, após a suspeita de sepses neonatal;
- g) dados laboratoriais, no momento da suspeita de sepse neonatal e evolutivos, de 24 a 48 horas após a suspeita de sepse neonatal;
- h) dados das culturas de fluídos corpóreos;
- i) dados clínicos concomitante ao evento de suspeita de sepse neonatal.

3.6.1.1 Identificação do paciente

Esta identificação foi feita para assegurar a confiabilidade dos resultados laboratoriais extraídos do sistema informatizado do Laboratório de Análises Clínicas do HC-UFPR.

3.6.1.2 Dados de história gestacional

Os dados da história gestacional foram compostos por idade materna, paridade, dados do pré-natal (se fez pré-natal, números de consultas, intercorrências), patologias maternas prévias e gestacionais, documentados nos prontuários do recém-nascido e da mãe.

3.6.1.3 Dados do parto

Os dados do parto foram compostos por tipo de parto, escore de Apgar no 1.º 5.º minutos e no 10.º minutos quando < 7 no 5.º minutos, presença de corioamnionite descrita pela equipe assistente de obstetrícia, ruptura prematura de membranas ovulares e tempo de bolsa rota (o tempo de bolsa rota foi calculado em minutos de forma a não gerar frações de horas), aspecto do líquido amniótico, leucorreia e febre materna.

3.6.1.4 Idade gestacional

A idade gestacional considerada foi de ecografia obstétrica de 1.º trimestre e, na ausência desta, a idade gestacional foi considerada utilizando-se o método de New Ballard (BALLARD *et al.*, 1991).

No momento da suspeita de sepse foi feita a correção da idade gestacional, tomando-se como base a idade gestacional no momento do nascimento. Ambas foram calculadas em dias e posteriormente transformadas em semanas com uma casa decimal.

3.6.1.5 Peso de nascimento

O peso de nascimento, em gramas (g), foi considerado como o primeiro registro de peso no prontuário, ocorrido nas primeiras 24 horas de vida.

3.6.1.6 Dados clínicos no momento da suspeita de sepse neonatal e dados clínicos, evolutivos de 24 a 48 horas, após a suspeita de sepses neonatal

Os dados clínicos foram extraídos, de modo prospectivo, dos prontuários dos pacientes, sendo considerados os achados relatados pelos médicos assistente da UTI-Neonatal do HC/UFPR. Os dados clínicos, organizados em grupos de sinais e sintomas, considerados relevantes, foram os definidos por Panero *et al.* (1997), Messer *et al.* (1996) e Vieira (2004) (Quadros 1 e 2).

3.6.1.7 Dados laboratoriais no momento da suspeita de sepse neonatal e evolutivos, de 24 a 48 horas, após a suspeita de sepse neonatal.

Os dados laboratoriais coletados foram:

- Hemograma: Conforme Rotina do Serviço de Neonatologia do HC-UFPR, foi calculado o Escore de Rodwell dos hemogramas. Este escore foi proposto por Rodwell, Leslie e Tudehope, 1988. (1988), na tentativa de melhorar a acurácia deste exame e consiste em um sistema de pontuação no qual é atribuído um ponto para cada parâmetro alterado,

em um total de sete. Os parâmetros avaliados são: leucocitose ou leucopenia (considerar leucocitose ≥ 25.000 ao nascimento ou ≥ 30.000 entre 12 e 24 horas ou acima de $21.000 \geq 48$ horas. Considerar leucopenia ≤ 5.000), neutrofilia ou neutropenia, elevação de neutrófilos imaturos, índice neutrofílico aumentado, razão dos neutrófilos imaturos sobre os segmentados $\geq 0,3$, alterações degenerativas nos neutrófilos com vacuolização e granulação tóxica, plaquetopenia ($<150.000/\text{mm}^3$). Um escore ≥ 3 oferece sensibilidade de 96% e especificidade de 78%, e um escore de 0, 1 ou 2 fornece valor preditivo negativo de 99% (RODWELL; LESLIE; TUDEHOPE, 1988, 1988; CALDAS, 2006; MIYAKI, 2007; ANVS, 2008). Os gráficos utilizados para definir o valor do escore de Rodwell estão apresentados no Anexo 2.

- PCR ultrassensível, por nefelometria, obtidas no analisador automático DADE Behring, modelo BN II com reagentes *Simens Cardio Phase[®] hs CPR* e *Supplementary Reagent "P"* do Laboratório de Análises Clínicas da Unidade de Apoio Diagnóstico do HC-UFPR.

Os dados laboratoriais não foram utilizados para definir o quadro clínico compatível ou não de sepse. Estes dados foram posteriormente confrontados com a evolução clínica a fim de definir qual(ais) foram mais fidedignos com a evolução clínica.

3.6.1.8 Dados das culturas de fluídos corpóreos

Os dados de cultura de fluídos corpóreos foram extraídos dos prontuários ou do sistema informatizado do Laboratório de Análises Clínicas da Unidade de Apoio Diagnóstico do HC/UFPR. Foi levado em consideração o resultado final liberado pelo laboratório, findo o período de incubação.

As hemoculturas foram processadas por método automatizado: sistema Bac-Alert[®], enquanto os demais fluídos foram processados pelo método não automatizado.

3.6.1.9 Dados clínicos concomitantes ao evento de suspeita de sepse neonatal

Estes dados compreendem outros dados clínicos que pudessem interferir, alterar ou estar associados a interpretação dos achados clínicos e laboratoriais. Assim, foram relatos achados como: persistência de canal arterial documentado por ecocardiograma, hemorragia cerebral ou outros achados na ecografia cerebral, tempo de cateter profundo, tempo de jejum, tempo de ventilação mecânica, uso anterior de antibióticos e número de esquemas anteriores, presença de broncodisplasia pulmonar e retinopatia da prematuridade. Estes dados foram checados no momento da suspeita de sepse neonatal.

3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados foram obtidos e conferidos pelo pesquisador.

As medidas de tendência central consideradas na análise estatística foram: média e desvio-padrão, para as variáveis quantitativas contínuas de distribuição normal e mediana e valores mínimo e máximo para aquelas de distribuição assimétrica. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem.

A estimativa da diferença entre duas médias foi realizada pelo teste paramétrico t de *Student* enquanto a estimativa da diferença entre duas medianas, pelo teste não-paramétrico de Mann-Whitney. A estimativa da diferença entre as variáveis categóricas foi realizada pelo teste exato de Fisher e teste qui-quadrado de Pearson para as tabelas 2 x 2 e n x n, respectivamente.

Índices de sensibilidade e especificidade foram calculados considerando diferentes pontos de corte para os exames de hemograma e PCR para o diagnóstico de sepse neonatal.

Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5%, com poder de teste mínimo de 85%.

4 RESULTADOS

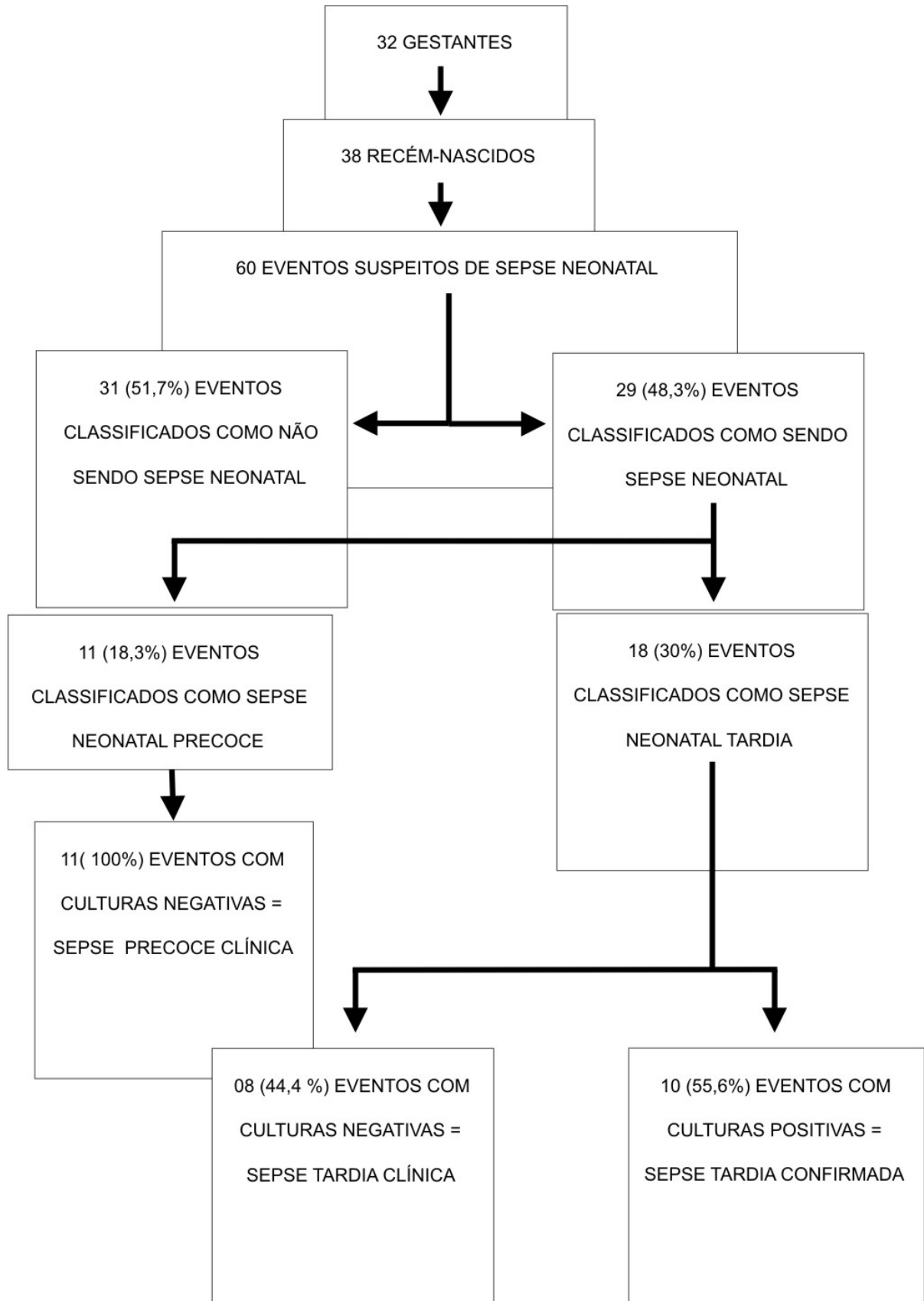
4.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA

Constituíram, então, a amostra deste estudo 38 recém-nascidos internados na Unidade Neonatal do HC-UFPR no período de 1.º de fevereiro de 2008 a 31 de dezembro de 2008, que preencheram os critérios de inclusão previamente estabelecidos. Como houve quatro casos de gemelaridade, o total de gestantes foi de 32.

Dentre os 38 recém-nascidos participantes foram analisados 60 eventos suspeitos de sepse neonatal, que foram posteriormente classificados como sem sepse (eventos não confirmados como sepse), sepse precoce (eventos confirmados como sepse precoce – até 72h de vida) e sepse tardia (eventos confirmados como sepse tardia – após 72h de vida), conforme indicado no Fluxograma 1.

Uma vez que foram analisados eventos suspeitos de sepse neonatal (60 eventos em 38 recém-nascidos), um mesmo recém-nascido poderia ser classificado mais de uma vez em qualquer dos grupos: sem sepse, sepse precoce e sepse tardia, sendo que no grupo sepse precoce cada RN só poderia ser incluído uma vez, enquanto que nos outros grupos mais de uma vez. Efetivamente dos 38 recém-nascidos analisados, 21 apresentaram apenas um episódio suspeito de sepse, porém 17 recém-nascidos tiveram mais de um evento suspeito de sepse neonatal, sendo dois episódios em 13 recém-nascidos, três episódios em três e quatro episódios em um, o que totaliza os 60 eventos analisados.

O mesmo ocorreu para o grupo de gestantes uma vez que cada mãe poderia ter o(s) seu(s) recém-nascido(s) classificados mais de uma vez em qualquer dos grupos classificatórios.



FLUXOGRAMA 1 - DESCRIÇÃO GERAL DA AMOSTRA ESTUDADA COM A DISTRIBUIÇÃO ENTRE OS GRUPOS E SUBGRUPOS
 FONTE: O autor (2011).

4.1.1 Descrição da população de gestantes

Na tabela 1 estão apresentadas as características das 32 gestantes, mães dos recém-nascidos participantes do estudo.

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO DE ESTUDO – GESTANTES

VARIÁVEIS	FREQUÊNCIA
Primigestas	16 (50,0%)
Primíparas	21 (65,6%)
História de aborto	11 (34,4%)
Cesárea anterior	05 (15,6%)
Parto Vaginal	08 (25,0%)
Parto Cesáreo	24 (75,0%)

FONTE: O autor (2001)

A média de idade materna encontrada foi de 24,6 anos \pm 6,8 e o número de consultas de pré-natal realizadas foi de cinco (1-12).

Por tratar-se de uma Unidade de alto risco materno e (ou) fetal, a vinculação da mãe ao pré-natal do HC-UFPR pressupõe a presença de pelo menos um fator de risco. Assim, a doença materna mais frequente foi a doença hipertensiva específica da gestação (DHEG) presente em 15 casos (46,9%). As demais doenças ou fatores de risco ficaram assim distribuídos: ruptura prematura de membranas ovulares em 11 casos; infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em dois casos; gemelaridade em três casos; história prévia de aborto em nove casos, sendo que quatro casos havia história de mais de dois abortos prévios, e em nove casos apenas um aborto prévio; idade materna maior que 35 anos em duas gestantes e um casos de drogadição. Uma mesma gestante poderia ter mais de fator de risco ou ocorrência associados.

4.1.2 Descrição da população de recém-nascidos

Os 38 recém-nascidos que constituíram a amostra tiveram média de idade gestacional de 28,6 \pm 1,9 semanas (IC 95% = 27,9-29,2), de peso de nascimento de 1076,7 \pm 272,6 g (IC 95% = 987,1-1166,3), mediana do Escore de Apgar no 1.º minuto mediana de 5 (0-8) e no 5.º minuto de 8 (5-10).

Em relação ao sexo, 22 recém-nascidos eram masculino (57,9%) e 16 feminino (42,1%).

4.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS SEM SEPSE, SEPSE PRECOCE E SEPSE TARDIA

Nos sessenta eventos analisados, a média de idade gestacional dos recém-nascidos foi $28,2 \pm 2,2$ semanas (IC 95% = 27,6-28,8) e o peso de nascimento de $1021,7 \pm 280,1$ g (IC 95% = 949,4-1094,1), sendo 31 recém-nascidos do sexo masculino (51,7%) e 29 do sexo feminino (48,3%).

Dos 60 eventos, 31 foram considerados como sem sepse (51,7%), 11 como sepse precoce (18,3%), todos classificados como sepse clínica; não houve nenhum caso de sepse confirmada. Dezoito eventos foram classificados como sepse tardia (30,0%), sendo 10 eventos classificados como sepse confirmada (55,6%) e oito eventos como sepse clínica (44,6%) (Fluxograma 1).

Não se observou diferença entre os grupos sem sepse, sepse precoce e sepse tardia, no que se refere à idade gestacional, ao gênero, à idade materna, à paridade e ao número de consultas de pré-natal ($p > 0,05$). O parto vaginal predominou no grupo sepse tardia (61,1%) enquanto o parto cesáreo foi mais frequente no grupo sem sepse ($p < 0,001$). Em relação ao peso de nascimento e Escore de Apgar as diferenças encontradas foram limítrofes: peso de nascimento menor no grupo sepse tardia ($p = 0,13$) e Escore de Apgar no 1.º minuto menor, também no grupo sepse tardia ($p = 0,09$)(Tabela 2).

TABELA 2 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS SEM SEPSE, SEPSE PRECOCE E SEPSE TARDIA EM RELAÇÃO A DADOS DE HISTÓRIA GESTACIONAL E NEONATAL.

	SEM SEPSE (n = 31)	SEPSE PRECOCE (n = 11)	SEPSE TARDIA (n = 18)	p
Sexo masculino ⁽¹⁾	18 (58,0%)	05 (45,5%)	08 (44,5%)	0,59
Sexo feminino ⁽¹⁾	13 (42,0%)	06 (54,5%)	10 (55,5%)	
Peso nascimento ⁽²⁾	$1037,5 \pm 277,8$	$1134,5 \pm 290,8$	$926,1 \pm 260,8$	0,13
Idade gestacional ⁽²⁾	$198,2 \pm 12,8$	$203,4 \pm 16,8$	$193,1 \pm 18,4$	0,22
N.º consultas pré-natal ⁽²⁾	$5,1 \pm 2,3$	$5,1 \pm 2,3$	$4,5 \pm 2,3$	0,62
Parto vaginal ⁽¹⁾	04 (12,9%)	05 (45,4%)	11 (61,1%)	< 0,001
Parto cesáreo ⁽¹⁾	27 (87,1%)	06 (54,6%)	07 (38,9%)	< 0,001
Escore de Apgar 1.º minuto ⁽²⁾	$5,1 \pm 2,4$	$5,5 \pm 1,9$	$3,7 \pm 2,2$	0,09
Escore de Apgar 5.º minuto ⁽²⁾	$8,3 \pm 1,2$	$8,2 \pm 1,3$	$7,3 \pm 1,6$	0,10

FONTE: O autor (2011)

(1) Frequência (%).

(2) Média (\pm).

Quanto ao grupo sepse tardia, não foi observada nenhuma diferença significativa entre os eventos de sepse tardia clínica ou sepse tardia confirmada ($p > 0,05$) no que se refere à idade gestacional, ao gênero, à idade materna, à paridade, ao número de consultas de pré-natal, ao tipo de parto e ao Escore de Apgar. Dessa forma, o grupo sepse tardia foi analisado como um todo, ou seja, para efeito de análise, os eventos de sepse confirmada e sepse clínica foram considerados como similares e analisados juntos como grupo de sepse tardia.

A frequência de tempo de ruptura prolongada de membranas amnióticas foi de 10 casos (31,2%), sendo em quatro casos superior a sete dias, sendo sete casos classificados como sepse precoce e três casos como sem sepse. Infecção do trato urinário (ITU) foi observado em sete casos (21,9%), quatro classificados como sepse precoce e três como sem sepse. Leucorreia foi relatada em três casos (9,4%), sendo um caso classificado como sepse precoce dois casos como sem sepse. Corioamnionite foi observado em três casos (9,4%), febre materna em dois casos (6,2%), líquido amniótico fétido em um caso (6,2%) e hipotonia uterina em um caso (3,1%), todos no grupo sepse precoce.

Em dois casos foi utilizado cateter central de implantação periférica (PICC) com média de $4,0 \pm 1,4$ dias; em quatro casos cateterismo umbilical venoso com média de $5,5 \pm 1,7$ dias e em 05 casos ventilação mecânica, em média por $5,4 \pm 2,5$ dias. Em 5 casos houve jejum de em média $3,4 \pm 1,1$ dias, antecedendo o evento suspeito de sepse, não havendo diferença entre os grupos ($p > 0,05$).

Em relação aos óbitos houve registro de três casos de óbito dentre os RN incluídos no estudo, dois no grupo sepse tardia e um no grupo sem sepse cuja causa foi relacionada a broncodisplasia pulmonar grave com agravamento agudo.

Contudo, neste período houveram quatro óbitos tardios nos quais em três não foi obtido o TCLE e um caso de óbito por evento agudo. Em relação aos óbitos precoces foram constatados dez óbitos que ocorreram em menos de 30 horas após internação na UTI-Neonatal do HC-UFPR e sete óbitos relatados em sala de parto.

4.2.1 Descrição das alterações clínicas observadas entre os grupos no momento da suspeita de sepse neonatal e na evolução, 24 a 48 horas após

Os sinais e sintomas descritos no momento da suspeita de infecção neonatal (momento 0 h) e suas respectivas frequências entre os grupos predefinidos foram as seguintes (Tabela 3) :

- Distúrbios ocorreram em 13 eventos (21,7%) e sangramentos em 04 eventos (6,7%), sem diferença entre os grupos ($p = 0,95$ e $p = 0,53$, respectivamente);
- Alterações respiratórias ocorreram em 55 eventos (91,7%) com distribuição semelhante entre os casos sem sepse e com sepse, precoce ou tardia ($p = 0,24$);
- As alterações gastrointestinais foram vistas em 14 eventos (23,3%), tendendo a predominar no grupo sepse tardia, entre os eventos de sepse ($p = 0,14$), porém com frequência próxima à encontrada no grupo sem sepse.
- As alterações neurológicas ocorreram em 06 eventos (10,0%), 03 em eventos sem sepse e 03 no grupo sepse tardia. As manifestações cardíacas foram mais frequentes no grupo sepse tardia ($p = 0,07$).
- A avaliação subjetiva foi positiva em 15 casos (25,0%), predominando na sepse tardia entre os eventos de sepse, porém com frequência similar ao grupo sem sepse ($p = 0,05$).

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO E FREQUÊNCIA DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS OBSERVADAS NO MOMENTO DA SUSPEITA DE SEPSE E NA REAVALIAÇÃO 24 A 48 HORAS, ENTRE OS GRUPOS SEM SEPSE, SEPSE PRECOCE E SEPSE TARDIA

	SEM SEPSE (n = 31)	SEPSE PRECOCE (n = 11)	SEPSE TARDIA (n = 18)	p
No momento da suspeita				
Manifestações Respiratórias	29 (52,7%)	11 (20,0%)	15 (27,3%)	0,24
Manifestações Gastrointestinais	06 (42,9%)	01 (7,1%)	07 (50,0%)	0,14
Manifestações Neurológicas	03 (50,0%)	00 (0,0%)	03 (50,0%)	0,34
Manifestações Cardíacas	03 (37,5%)	00 (0,0%)	05 (62,5%)	0,07
Distúrbios	07 (53,8%)	02 (15,4%)	04 (30,8%)	0,95
Sangramento	01 (25,0%)	01 (25,0%)	02 (50,0%)	0,53
Avaliação subjetiva	06 (40,0%)	01 (6,7%)	08 (53,3%)	0,05

FONTE: O autor (2011)

Os sinais e sintomas relatados como presente na reavaliação com 24 a 48 horas após a suspeita de infecção neonatal, os quais serviram de base para classificar os eventos como sepse clínica ou sem sepse, estão relacionados a seguir, com sua distribuição entre os grupos sepse precoce e sepse tardia.

Para análise das manifestações clínicas encontradas na reavaliação de 24 a 48 horas, foi excluído o grupo com eventos de sepse não confirmada, uma vez que a persistência de alterações clínicas foi critério de classificação para definir confirmação dos casos de sepse neonatal, precoce ou tardia, ou afastar sepse.

Na reavaliação após 24 a 48 horas da suspeita de sepse neonatal, as alterações clínicas encontradas nos grupos eventos de sepse neonatal precoce e eventos de sepse neonatal tardia foram muito semelhantes, sendo que apenas as alterações gastrointestinais, que tiveram maior frequência no grupo de eventos de sepse neonatal tardia, apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$) (Gráfico 1).

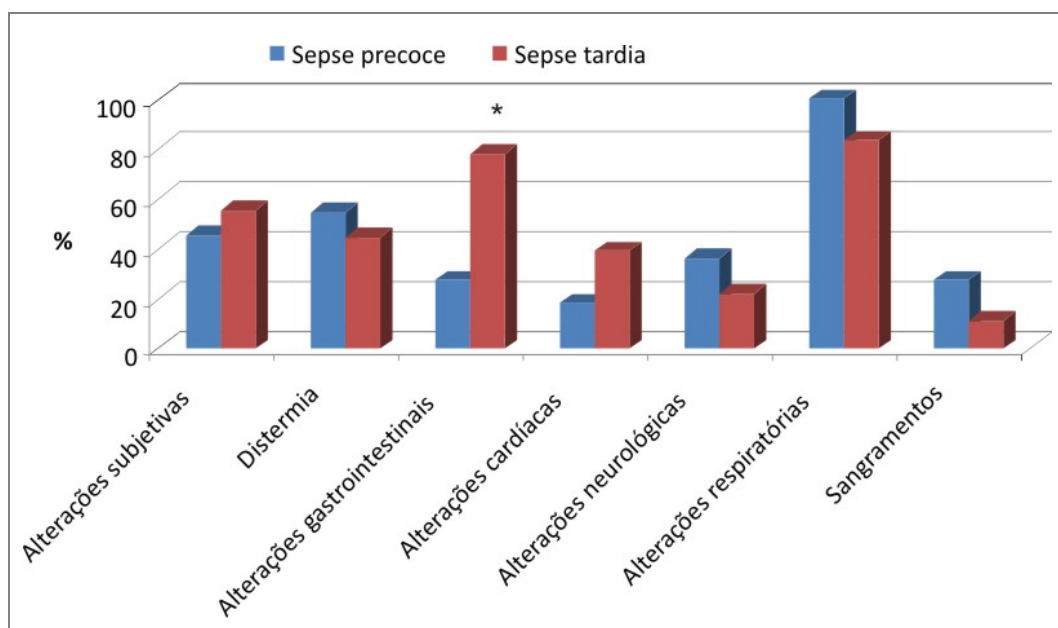


GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ENCONTRADAS NOS GRUPOS SEPSE PRECOCE E SEPSE TARDIA 24 A 48 HORAS APÓS A SUSPEITA DE SEPSE

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Teste exato de Fischer (* $p < 0,01$).

4.3 DISTRIBUIÇÃO DO ESCORE DE RODWELL OBTIDOS NO MOMENTO DA SUSPEITA DE SEPSE E NA REAVALIAÇÃO DE 24 A 48 HORAS

O gráfico 2 ilustra a distribuição de pontuação registrada no escore de Rodwell, obtidos no momento da suspeita de sepse neonatal. Observa-se padrões distintos de distribuição do Escore de Rodwell entre os grupos, sendo que nos eventos de sepse tardia há um predomínio de pontuações iguais ou maiores que três pontos no escore de Rodwell e no grupo sem sepse o predomínio está entre as pontuações igual ou menor que três pontos (Gráfico 2).

Na avaliação após 24 horas o mesmo padrão se mantém havendo um predomínio dos escores maior igual a três no grupo sepse tardia, mostrando uma diferença entre os demais grupos. Em relação à sepse precoce, há uma distribuição mais uniforme entre a graduação do escore de Rodwell (Gráfico 3).

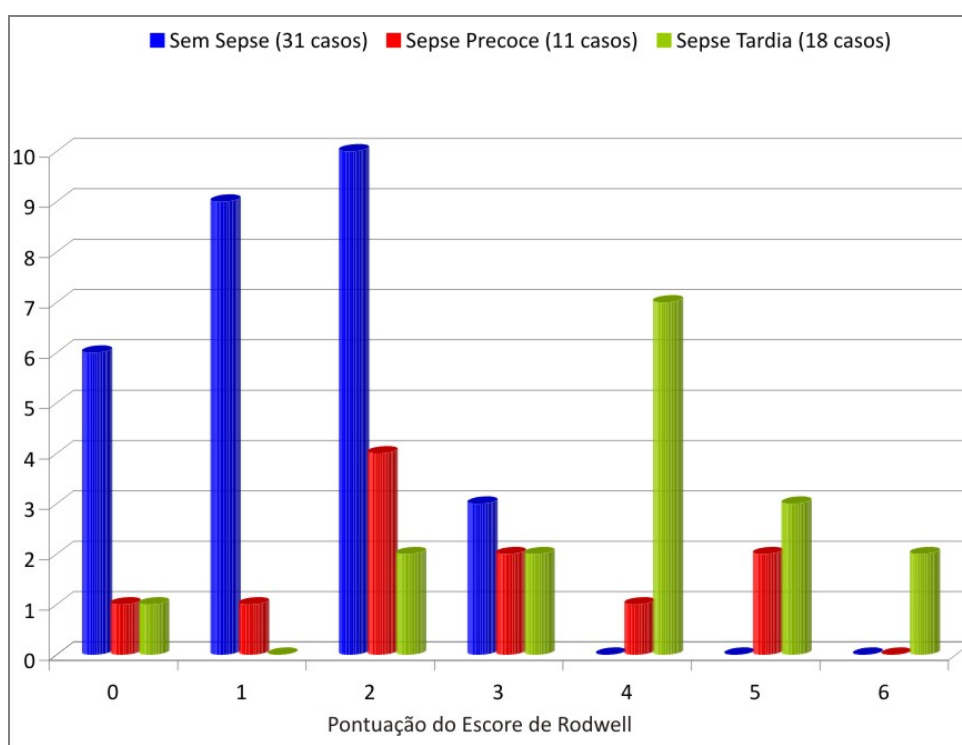


GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DA PONTUAÇÃO NO ESCORE DE RODWELL, NO MOMENTO DA SUSPEITA DE SEPSE, ENTRE OS GRUPOS SEM SEPSE, SEPSE PRECOCE E SEPSE TARDIA, EM NÚMEROS ABSOLUTOS

FONTE: O autor (2011)

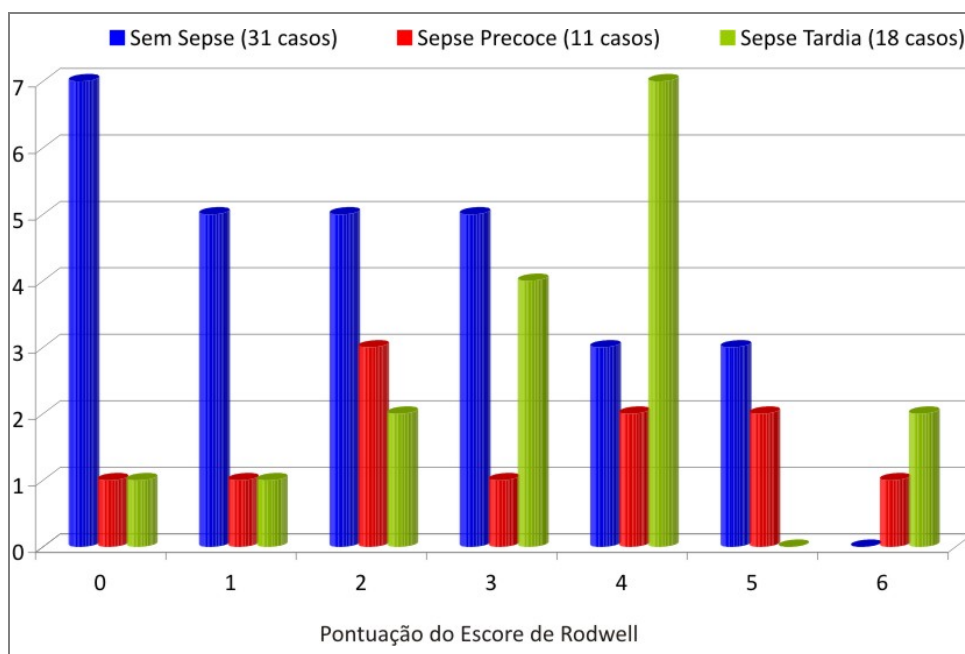


GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DA PONTUAÇÃO NO ESCORE DE RODWELL, NA REAVALIAÇÃO 24 A 48 HORAS APÓS A SUSPEITA DE SEPSE, ENTRE OS GRUPOS SEM SEPSE, SEPSE PRECOCE E SEPSE TARDIA, EM NÚMEROS ABSOLUTOS

FONTE: O autor (2011)

A avaliação da diferença de distribuição da pontuação do Escore de Rodwell, no ponto de corte indicativo de sepse (pontuação no escore igual ou maior que três) entre os grupos sepse precoce e sem sepse, na coleta feita no momento da suspeita e 24 a 48 horas após, não evidenciou diferença significativamente estatística ($p = 1,0$ e $p = 0,72$, respectivamente). A comparação entre os grupos sem sepse e sepse tardia mostrou diferença significativa na amostra coletada no momento da suspeita de sepse neonatal e diferença limítrofe na coleta realizada 24 a 48 horas após a suspeita de sepse ($p = 0,01$ e $p = 0,06$, respectivamente).

No que diz respeito às culturas de fluídos corpóreos, somente as hemoculturas foram positivas. Todos os casos de hemocultura positiva foram do grupo sepse tardia em um total de dez casos, sendo que em seis casos a hemocultura foi positiva na primeira amostra coletada (cinco casos *Staphylococcus epidermidis* e um caso bacilo gram negativo do complexo *Enterobacter agglomerans*) e em 04 casos na segunda amostra coletada (04 casos *Staphylococcus epidermidis*). Em nenhum caso houve positividade em mais de uma amostra e em relação ao perfil de sensibilidade do *Staphylococcus epidermidis*, seis casos apresentaram resistência a oxacilina e em três casos eram sensíveis a oxacilina.

4.4 VALORES DE PROTEÍNA C-REATIVA (PCR) ENCONTRADOS EM CADA GRUPO E COMPARAÇÃO ENTRE SI

4.4 1 Grupo de eventos classificados como sem sepse neonatal vs grupo de eventos classificados como sepse neonatal precoce

A média dos valores da proteína C-reativa (PCR) no momento da suspeita de sepse neonatal (1.^a PCR) e na reavaliação de 24 a 48 horas (2.^a PCR), nos grupos sem sepse neonatal e sepse neonatal precoce, estão apresentados na tabela 4. Em ambas as medidas não foi registrada diferença significativa entre os grupos ($p = 0,55$ e $p = 0,56$).

TABELA 4 - MÉDIA DOS VALORES DE PCR (mg/dl) ENTRE OS GRUPOS SEM SEPSE E SEPSE PRECOCE

	GRUPO SEM SEPSE (mg/dl)	GRUPO SEPSE PRECOCE (mg/dl)	P
1. ^a PCR ⁽¹⁾	0,76	0,99	0,55
2. ^a PCR ⁽²⁾	0,88	1,17	0,56

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Teste t de Student.

(1) Coletado no momento da suspeita de sepse neonatal.

(2) Coletada na reavaliação de 24 a 48 horas.

Nas tabelas de 5 a 8 estão apresentadas as análises comparando os grupos de eventos classificados como sem sepse e como sepse precoce em relação aos pontos de cortes de aplicação clínica previamente descritos. Comparando os dois grupos, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa para nenhum dos pontos de corte, nem na coleta do momento da suspeita de sepse neonatal, nem na reavaliação de 24 a 48 horas.

TABELA 5 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE PRECOCE NO MOMENTO DA SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) – CORTE EM 0,6mg/dl

VALOR PCR	GRUPO SEM SEPSE		GRUPO SEPSE PRECOCE		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
< 0,6mg/dl não indicativa infecção	22	73,3	9	81,8	31	75,6
≥ 0,6mg/dl indicativa infecção	8	26,7	2	18,2	10	24,4
TOTAL	30	100,0	11	100,0	41	100,0

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Teste exato de Fischer $p = 0,70$.

TABELA 6 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE PRECOCE NA REAVALIAÇÃO COM 24 A 48 HORAS APÓS A SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) – CORTE EM 0,6mg/dl

VALOR PCR	GRUPO SEM SEPSE		GRUPO SEPSE PRECOCE		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
< 0,6mg/dl não indicativa infecção	20	71,4	7	63,6	27	69,2
≥ 0,6mg/dl indicativa infecção	8	28,6	4	36,4	12	30,8
TOTAL	28	100,0	11	100,0	39	100,0

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Teste exato de Fischer p = 0,70.

TABELA 7 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE PRECOCE NO MOMENTO DA SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) – CORTE EM 1,0mg/dl

VALOR PCR	GRUPO SEM SEPSE		GRUPO SEPSE PRECOCE		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
< 1,0mg/dl não indicativa infecção	24	80,0	9	81,8	33	80,5
≥ 1,0mg/dl indicativa infecção	6	20,0	2	18,2	8	19,5
TOTAL	30	100,0	11	100,0	41	100,0

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Teste exato de Fischer p = 1,00.

TABELA 8 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE PRECOCE NA REAVALIAÇÃO COM 24 A 48 HORAS APÓS A SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) – CORTE EM 1,0mg/dl

VALOR PCR	GRUPO SEM SEPSE		GRUPO SEPSE PRECOCE		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
< 1,0mg/dl não indicativa infecção	24	80,0	7	63,6	31	75,6
≥ 1,0mg/dl indicativa infecção	6	20,0	4	36,4	10	24,4
TOTAL	30	100,0	11	100,0	41	100,0

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Teste exato de Fischer p = 0,41.

Em relação à capacidade de a PCR prever infecção na sepse neonatal precoce, utilizando o ponto de corte de 0,6 mg/dl, foram encontradas no grupo estudado, no exame coletado no momento da suspeita de sepse neonatal, uma Sensibilidade de 18,2%, Especificidade de 73,3%, Valor Preditivo Positivo (VPP) de 20,0% e Valor Preditivo Negativo (VPN) de 70,9%. Na coleta de 24 a 48 horas o exame mostrou Sensibilidade de 36,4%, Especificidade de 71,4%, VPP de 33,3% e VPN de 74,0%. Utilizando o ponto de corte de 1,0mg/dl foram identificadas, no exame coletado no momento da suspeita de sepse neonatal, Sensibilidade de 18,2%, Especificidade de 72,7%, VPP de 25,0% e VPN de 72,7%. No exame coletado

após 24 a 48 horas da suspeita de sepse neonatal foi encontrado uma Sensibilidade de 36,4%, Especificidade de 80,0%, VPP de 40,0% e VPN de 87, %.

4.4.2 Grupo de eventos classificados como sem sepse neonatal *versus* grupo de eventos classificados como sepse neonatal tardia

A média dos valores da proteína C-reativa (PCR) no momento da suspeita de sepse neonatal (1.^a PCR) e na reavaliação de 24 a 48 horas (2.^a PCR), nos grupos sem sepse neonatal e sepse neonatal tardia estão apresentados na tabela 9. Em ambas as medidas foi identificada diferença significativa entre os grupos ($p < 0,01$).

TABELA 9 - MÉDIA DOS VALORES DE PCR (mg/dl) ENTRE OS GRUPOS SEM SEPSE NEONATAL E SEPSE NEONATAL TARDIA

	GRUPO SEM SEPSE (mg/dl)	GRUPO SEPSE TARDIA (mg/dl)	p
1. ^a PCR ⁽¹⁾	0,76	1,88	0,01
2. ^a PCR ⁽²⁾	0,88	2,56	0,01

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Teste t de Student.

(1) Coletado no momento da suspeita de sepse neonatal.

(2) Coletada na reavaliação de 24 a 48 horas.

Nas tabelas de 10 a 13 estão apresentadas as análises comparando os grupos de eventos classificados como sem sepse e como sepse tardia em relação aos pontos de cortes de aplicação clínica previamente descritos. Comparando os dois grupos, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no exame coletado no momento da suspeita de sepse neonatal, tanto com o ponto de corte de 0,6 mg/dl quanto para 1,0 mg/dl. Em relação ao exame coletado no momento 24 a 48 horas, foi encontrada diferença estatisticamente significativa com o ponto de corte de 0,6 mg/dl, mas não com ponto de corte de 1,0 mg/dl ($p = 0,10$).

TABELA 10 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE TARDIA NO MOMENTO DA SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) – CORTE EM 0,6mg/dl

VALOR PCR	GRUPO SEM SEPSE		GRUPO SEPSE TARDIA		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
< 0,6mg/dl não indicativa infecção	22	73,7	7	38,9	29	60,4
≥ 0,6mg/dl indicativa infecção	8	26,7	11	61,1	19	39,6
TOTAL	30	100,0	18	100,0	48	100,0

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Teste exato de Fischer $p < 0,03$.

TABELA 11 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE TARDIA NA REAVALIAÇÃO COM 24 A 48 HORAS APÓS A SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) – CORTE EM 0,6mg/dl

VALOR PCR	GRUPO SEM SEPSE		GRUPO SEPSE TARDIA		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
< 0,6mg/dl não indicativa infecção	20	71,4	7	38,9	27	58,7
≥ 0,6mg/dl indicativa infecção	8	28,6	11	61,1	19	41,3
TOTAL	28	100,0	18	100,0	46	100,0

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Teste exato de Fischer $p < 0,03$.

TABELA 12 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE TARDIA NO MOMENTO DA SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) – CORTE EM 1,0mg/dl

VALOR PCR	GRUPO SEM SEPSE		GRUPO SEPSE TARDIA		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
< 1,0mg/dl não indicativa infecção	24	80,0	7	38,9	31	64,6
≥ 1,0mg/dl indicativa infecção	6	20,0	11	61,1	17	35,4
TOTAL	30	100,0	18	100,0	48	100,0

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Teste exato de Fischer $p < 0,001$.

TABELA 13 - COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS DE EVENTOS CLASSIFICADOS COMO SEM SEPSE E SEPSE TARDIA NA REAVALIAÇÃO COM 24 A 48 HORAS APÓS A SUSPEITA DE SEPSE NEONATAL COM SUAS RESPECTIVAS FREQUÊNCIAS (%) – CORTE EM 1,0mg/dl

VALOR PCR	GRUPO SEM SEPSE		GRUPO SEPSE TARDIA		TOTAL	
	N.º	%	N.º	%	N.º	%
< 1,0mg/dl não indicativa infecção	24	80,0	10	55,6	34	70,8
≥ 1,0mg/dl indicativa infecção	6	20,0	8	44,4	14	29,2
TOTAL	30	100,0	18	100,0	48	100,0

FONTE: O autor (2011)

NOTA: Teste exato de Fischer $p < 0,10$.

Em relação à capacidade de a PCR prever infecção na sepse neonatal tardia, utilizando o ponto de corte de 0,6 mg/dl, foram encontradas no grupo estudado,

no exame coletado no momento da suspeita de sepse neonatal, uma Sensibilidade de 61,1%, Especificidade de 73,3%, VPP de 61,1% e VPN de 74%. Na coleta de 24 a 48 horas o exame mostrou uma Sensibilidade de 61,1%, Especificidade de 71,4%, VPP de 61,1% e VPN de 75,8%. Utilizando o ponto de corte de 1,0 mg/dl foi verificada, no exame coletado no momento da suspeita de sepse neonatal, uma Sensibilidade de 61,1%, Especificidade de 80,0%, VPP de 61,1% e VPN de 77,4%. No exame coletado após 24 a 48 horas da suspeita de sepse neonatal os índices foram 44,4%, 80,0%, 57,1% e 70,0%, respectivamente.

5 DISCUSSÃO

Com os avanços tecnológicos que foram sendo incorporados à assistência neonatal no decorrer das últimas décadas, um número cada vez maior de RNPMT e RNPMTEx passou a sobreviver necessitando de cuidados específicos para esse grupo de pacientes (MARKESTAD *et al.*, 2005; PROCIANOY; GUINSBURG, 2005). Paradoxalmente, apesar de todos estes avanços tecnológicos, os quadros de sepse neonatal ainda são um fator de grande preocupação dentro das UTI-Neonatais devido à sua grande morbimortalidade e a sua alta prevalência, principalmente nos recém-nascidos prematuros e prematuros extremos (VERGNANO *et al.*, 2004; BIZZARRO *et al.*, 2004; LOTT, 2006; GRAY, 2007). No Brasil, apesar de haver outros fatores apontados como agravantes na assistência neonatal, esta realidade também está presente (MUSSI-PINHATA; REGO, 2005; LEITE, 2007; PINHEIRO *et al.*, 2007; PRIGENZI *et al.*, 2008).

Em relação aos quadros infecciosos, a precisão e precocidade no diagnóstico têm sido apontadas como um ponto-chave para o manejo adequado não somente no tocante a iniciar tratamento adequado de modo precoce evitando as complicações decorrentes dos quadros mais graves, mas também de reduzir o uso desnecessário de antibióticos. Nesse aspecto, as características clínicas dos RNPMT e RNPMTEx se constituem em uma dificuldade adicional uma vez que nestes pacientes os sinais clínicos de infecção são muitos inespecíficos e se confundem frequentemente com achados clínicos que podem estar presentes mesmo sem presença de infecção (POURCYROUS *et al.*, 1993; SILVA; OHLSSON; EHL *et al.*, 1997; ESCOBAR, 2003; CHIESA *et al.*, 2001; VIEIRA, 2004; COUTO *et al.*, 2007, KHASSAWNEH *et al.*, 2007; CALDAS *et al.*, 2008; KINGSMORE *et al.*, 2008; UCAR *et al.*, 2008).

Nestes pacientes, embora os dados de história clínica e exame físico sejam muito importantes, os resultados de exames laboratoriais têm um peso nas decisões de conduta clínica muito grande dado a inespecificidade, na maioria das vezes, dos dados clínicos. No entanto, mesmo os exames laboratoriais, nesta faixa etária, principalmente nos RNPMT e RNPMTEx, sofrem influência tanto relacionados as condições maternas pré-natais como condições relacionadas ao parto e à prematuridade em si. Soma-se a isso o fato de esse grupo específico de sujeitos estar frequentemente exposto a procedimentos e situações que predis põem à infecções. Esta soma de

fatores faz com que esses pacientes necessitem de uma atenção especial e diferenciada (ISHIBASHI *et al.*, 2002; KAUFMAN; FAIRCHILD, 2004, CALDAS, 2006; CORDERO; AYRES, 2005; MISHRA *et al.*, 2006; CALDAS *et al.*, 2008; ARNON; LITMANOVITZ, 2008).

Optou-se por um estudo observacional, independente, em que o observador não teve influência quanto às condutas médicas adotadas, limitando-se a acompanhar evolutivamente e em paralelo o desfecho dos casos em que houve suspeita de quadro de sepse neonatal, de forma a ter uma visão a mais próxima possível da realidade vivida na prática diária dentro de uma UTI-Neonatal e das possibilidades oferecidas pelos métodos complementares comparando-os com os desfechos encontrados

Dentro dessa óptica, embora seja descrito na literatura que os marcadores laboratoriais de infecção e culturas de fluídos corpóreos na sepse precoce, até 72 horas após o nascimento, tenham uma série de fatores de confusão que podem influenciar os resultados destes exames (SILVA; OHLSSON; KENYON, 1995; CHIESA *et al.*, 2001; ISHIBASHI *et al.*, 2002; FRANZ *et al.*, 2004; CALDAS, 2006), no presente estudo optou-se por incluir todos os quadros de suspeita de sepse neonatal, precoce e tardia. Os dados clínicos e laboratoriais utilizados para o acompanhamento do desfecho dos casos formam aqueles que fazem parte da rotina médica daquele serviço.

Apesar de o "*padrão ouro*" para diagnóstico de certeza de sepse ainda ser o crescimento bacteriano em culturas de fluídos corpóreos, principalmente a hemocultura, sabe-se que, principalmente nesta faixa etária, a positividade destas é muito variável. A maioria dos autores cita que as taxas de positividade, além de serem muito variáveis são baixas gerando um grande número de falsos negativos, principalmente em recém-nascidos prematuros (VIEIRA, 2004; VIEIRA, 2005; CORDERO; AYRES, 2005; LAM; NG, 2007; CALDAS *et al.*, 2008).

Assim, no presente estudo, optou-se por incluir o conceito de sepse clínica (pacientes com clínica sugestiva de sepse, porém com culturas de fluídos corpóreos negativas) empregado por diversos autores, e aceito por várias normatizações (BENITZ *et al.*, 1998; CARVALHO; TROTTA, 2003; LEVY *et al.*, 2003, LABORADA *et al.*, 2003; VEIRA, 2004; CORDERO; AYRES, 2005; BIZZARRO *et al.*, 2005; GOLDSTEIN *et al.*, 2005; VERGNANO *et al.*, 2005; CALDAS, 2006; BARTELS *et al.*, 2007; ANVS, 2008), junto com os casos de sepse confirmada (suspeita clínica e cultura de fluidos corpóreos positiva) de forma a não excluir uma parcela significativa de pacientes presentes na prática clínica.

No intuito de diminuir os fatores de confusão gerados pela inespecificidade do quadro clínico apresentado muitas das vezes por esse grupo de pacientes, levou-se em consideração, para classificar como caso de sepse clínica, a persistência de sintomatologia após 24 a 48 horas da suspeita de sepse. Dessa forma, episódios transitórios, provavelmente mais relacionados à prematuridade do que a um quadro infeccioso, não foram levados em consideração para classificar estes pacientes como sepse clínica.

Um dado importante na análise dos resultados é o fato de que o estudo avaliou eventos e que um mesmo sujeito poderia ter mais de um evento suspeito de sepse incluído no estudo, e que em diferentes eventos suspeitos de sepse neonatal o mesmo sujeito possa ter sido incluído em grupos diferentes na avaliação de 24 a 48 horas após a suspeita de sepse neonatal. De fato, dos 38 RN que tiveram eventos suspeitos de sepse neonatal incluídos no estudo, 17 tiveram mais de um evento.

Foram avaliados 60 eventos suspeitos de sepse neonatal em uma amostra de 38 pacientes, o que corresponde a 54,2% do total de pacientes internados com IG < que 32 semanas e que preenchiam os critérios de inclusão. A análise dos 38 pacientes incluídos apresentaram média de peso de nascimento de $1076,7 \pm 272,6$ g (IC 95% = 987,1 - 1166,3) e uma média de idade gestacional de $28,6 \pm 1,9$ semanas (IC 95% = 27,9 - 29,2), o que caracteriza uma amostra bastante uniforme constituída por prematuros extremos e de muito baixo peso/extremo baixo peso ao nascimento. Em relação ao sexo, houve uma discreta predominância do gênero masculino sobre o sexo feminino (57,9% *versus* 42,1%).

Não houve diferença significativa do peso de nascimento e IG, entre os grupos sem sepse, sepse precoce e sepse tardia, contudo houve uma associação entre menor peso de nascimento e sepse tardia, embora com nível de significância limítrofe. Stoll *et al.* (2002) demonstraram uma forte relação entre peso de nascimento e associação com risco para sepse neonatal tardia; contudo, além de contar com uma casuística muito maior por tratar-se de um estudo multicêntrico (6215 RN), na população estudada por esses autores o peso de nascimento variou de 400 a 1500 gramas, enquanto no presente estudo a variação foi de 900 a 1310 gramas.

Cordero e Ayres (2005), analisando 538 RN com peso de nascimento inferior a 1000 gramas, não encontraram diferença significativa entre os grupos que apresentaram sepse neonatal tardia com hemocultura positiva daqueles que tiveram hemoculturas negativas. Entretanto, na sua discussão, enfatizam que só pela idade

gestacional e peso de nascimento, todos os RN incluídos no estudo deveriam ser considerados de alto risco para infecção neonatal.

Caldas (2006), ao analisar 82 RN, em sua maioria RNPM (81%), também não encontrou diferenças entre os grupos de sepse comprovada (hemocultura positivas), sepse provável (clínica de sepse, mas com hemocultura negativa) e sem sepse, no que se refere à idade gestacional e ao peso de nascimento; porém, encontrou diferença estatisticamente significativa em relação aos recém-nascidos pequenos para idade gestacional, tanto no grupo de sepse comprovada quanto no grupo de sepse provável ($p < 0,0001$ e $p < 0,0021$, respectivamente).

A análise das gestantes, no presente estudo, mostrou uma alta prevalência de partos cesáreos (75%), o que está em conformidade com o perfil das pacientes atendidas na Unidade Materno Infantil do HC-UFPR, por se tratar de uma maternidade de alto risco para gestantes e recém-nascidos. Na maternidade da Unidade Materno Infantil do HC-UFPR, a taxa de partos cesáreos registrada entre 2008 e 2010 foi de 64,2% (Rede Brasileira Pesquisas Neonatais).

Goulart *et al.* (2006), em estudo realizado na cidade de Tubarão, Santa Catarina, encontraram uma taxa de partos cesáreos de 62,5% em uma população composta de recém-nascidos, de termo e prematuros, não mostrando diferenças significativas desta variável em relação à sepse neonatal. Rønnestad *et al.* (2005) constataram que o parto cesáreo foi mais frequente na sepse precoce que na sepse muito precoce (primeiro dia de vida), contudo sem significância estatística. Pinheiro *et al.* (2007), em estudo realizado em um hospital terciário da Amazônia brasileira, com gestantes de alto risco, relataram uma taxa de parto cesáreo de 40,6% e também não identificaram relação com infecção neonatal precoce.

Na amostra estudada foi encontrado um predomínio de parto vaginal no grupo sepse tardia e parto cesáreo no grupo sem sepse. Entretanto, para a análise desse resultado, deve-se levar em consideração que uma mesma gestante pode ter seu recém-nascido(a) classificado mais de uma vez em qualquer um dos grupos. Em números absolutos, os partos vaginais corresponderam a oito casos enquanto os partos cesáreos a 24. Deste modo, o pequeno número de gestantes incluídas no estudo não permitiu avaliar a influência da via de parto sobre o risco de sepse neonatal.

Em relação às morbidades maternas, a doença hipertensiva específica da gestação (DHEG), isoladamente, foi a patologia mais prevalente. A segunda complicação mais frequente foi a ruptura prematura de membranas ovulares seguido de histórias

anteriores de aborto. No que diz respeito aos fatores de riscos maternos registrados na história gestacional, não houve diferença estatisticamente significativa quando feita a comparação entre os grupos definidos como sem sepse, sepse precoce e sepse tardia. Este dado também foi encontrado por outros autores que incluíram em seus estudos RNPMTX (STOLL *et al.*, 2002; RØNNESTAD *et al.*, 2005).

Dez dos 11 casos em que houve a ruptura prematura de membranas ovulares evoluíram com tempo de ruptura prolongado de membranas ovulares (> 18 horas). Provavelmente isto reflete a conduta obstétrica tomada rotineiramente pelo serviço de Obstetrícia do HC-UFPR, que, em se tratando de idade gestacional muito baixa, opta pela internação da gestante para inibição do trabalho de parto pelo menos até ser realizado o corticóide antenatal e prescrição de antibioticoterapia e acompanhamento laboratorial para rastreamento de infecção tanto materna como fetal.

Dos 10 casos com ruptura prolongada de membranas ovulares, 05 casos foram classificados como sem sepse e 05 casos foram como sepse precoce, apesar de ser bem documentado na literatura a associação de tempo prolongado de ruptura de membranas ovulares com a sepse precoce, e mesmo, ter sido este um dos critérios para classificação clínica de sepse precoce (PANERO, 1997; MESSER *et al.*, 1996; VIEIRA, 2004). O fato das gestantes terem recebido antibiótico antes do parto pode ter reduzido a taxa de transmissão vertical da infecção bacteriana, o que justificaria os dados encontrados.

Pinheiro *et al.* (2007), em estudo realizado em um hospital terciário com gestantes de alto risco, apontaram que 40,4% das gestantes fizeram uso de antibiótico profilático durante o trabalho de parto, e a ruptura de membranas ovulares foi encontrada em 29,8% das gestantes.

Rønnestad *et al.* (2005), em estudo realizado na Noruega, na qual foram analisados 462 RNPMTX, refere que uma possível explicação para a maior taxa de sepse neonatal precoce e muito precoce (primeiro dia de vida) encontrada nos seus resultados, quando comparados aos resultados do estudo do *National Institute of Child Health and Human Development*, poderia ser a menor taxa de utilização de antibióticos materno, se comparado aos dados do outro estudo, principalmente nas últimas 72 horas antes do parto.

No que diz respeito às manifestações clínicas presentes no momento da suspeita de sepse, entre os grupos, não foram observadas diferenças significativas quanto à frequência de sintomas. Os sintomas respiratórios foram os menos precisos,

tendo maior frequência inclusive nos eventos classificados como sem sepse. Isso ocorreu provavelmente por ser a amostra estudada composta basicamente por RNPMTEX, cujos os sinais clínicos da prematuridade em si podem se confundir com sinais clínicos de sepse neonatal.

Contudo, analisando o Fluxograma 1, verifica-se que dos trinta e um eventos suspeitos de sepse neonatal precoce, 35,4% se confirmaram como tal e 64,5% foram classificados como sem sepse. Já no grupo sepse tardia observa-se o oposto: 62% dos eventos suspeitos de sepse neonatal tardia se confirmaram como sepse tardia e 38% dos eventos foram classificados como sem sepse. De fato, pode-se observar que, em relação ao grupo de sintomas gastrointestinais, hemodinâmicos e avaliação subjetiva, há pouca frequência de eventos classificados como sepse neonatal precoce.

Este dado reforça a inespecificidade do quadro clínico, principalmente nas apresentações precoces, em que, aparentemente, a identificação destes sinais clínicos pela equipe não guardam uma correlação real com o desfecho para sepse neonatal. Por outro lado, quando presentes na suspeita de sepse neonatal tardia, estes sinais clínicos parecem ter uma correlação mais próxima do real em relação ao desfecho de sepse, ainda que só a presença desses sinais clínicos seja insuficiente para definir este evento como sepse neonatal (JANKOVIĆ *et al.*, 2001; VIEIRA, 2004; VIEIRA, 2005; CORDERO; AYRES, 2005, GROHSKOPF *et al.*, 2005; CECCON *et al.*, 2006; LOTT, 2006).

Na comparação entre os sintomas clínicos apresentados nos eventos de sepse precoce e sepse tardia na reavaliação de 24 a 48 horas, observou-se diferença estaticamente significativa somente para os sintomas gastrointestinais, no entanto, os sintomas hemodinâmicos foram mais frequentes nos casos de sepse tardia, ainda que sem diferença significativa. Um fator limitante na análise foi o pequeno número de ocorrências em cada um destes grupos.

Ohlin *et al.* (2010) conduziram estudo para identificar quais sinais clínicos teriam maior capacidade de predizer sepse neonatal, correlacionando estes sinais com a hemocultura positiva. Em seus resultados, esses autores concluíram que há um comportamento diferente dos sinais clínicos quando analisados em faixas etárias diferentes. Assim, em prematuros a bradicardia foi o sinal clínico mais preditivo para sepse neonatal enquanto em RN a termo foi a taquipneia.

Caldas (2006) relata uma gama de sinais clínicos encontrados no pacientes analisados, porém sem encontrar associação entre um sinal clínico específico e o

diagnóstico de sepse neonatal. Deste modo, enfatizam que a inespecificidade dos sinais que mesmo quando presentes de forma predominante no grupo de pacientes classificados com sepse neonatal, poderiam ser atribuídos a alterações relacionadas exclusivamente à prematuridade.

Nos resultados das culturas de fluídos corpóreos, somente as hemoculturas foram positivas, em 10 casos, e todos nos eventos classificados como sepse neonatal tardia. Este número corresponde a 34,5% do total de eventos de sepse neonatal e 55,5% dos casos de sepse neonatal tardia. O principal germe isolado foi o *Staphylococcus epidermidis* (90%). Embora em nenhum dos casos tenha ocorrido crescimento desse germe em mais de uma hemocultura e em três casos o perfil de sensibilidade tenha mostrado perfil sugestivo de germe contaminante (sensível a oxacilina), estes foram considerados como sepse confirmada uma vez que havia, além da hemocultura positiva, sinais clínicos compatíveis com sepse neonatal. Estes achados estão de acordo com os dados relatados na literatura, que referem um baixo índice de positividade de hemoculturas na sepse precoce e um índice variável na sepse neonatal tardia.

Os resultados do presente estudo estão de acordo também com os dados da Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais que mostram que na UTI-Neonatal do HC/UFPR, a taxa de positividade de hemoculturas coletadas nos casos de sepse neonatal precoce, foi zero no período de agosto de 2008 a dezembro de 2010. É possível que esse fato esteja relacionado às dificuldades na obtenção de amostras adequadas por ocasião da coleta de hemocultura e outros fluídos corpóreos, mas de modo geral na literatura, a taxa de positividade de hemocultura nos casos de sepse precoce é baixa.

Franz *et al.* (2004) em estudo multicêntrico em que foram avaliados 1.291 RN com suspeita de sepse neonatal precoce, relataram uma taxa de positividade de 13 casos em um total de 1.291 crianças avaliadas (1,0%). O germe mais frequente foi o *Streptococcus agalactiae* (53,8%) seguido da *Escherichia coli* (23,0%).

No estudo conduzido por Pinheiro *et al.* (2007), embora os autores relatem uma taxa de positividade de 10,9% na sepse precoce, apenas dois pacientes de um total de 16 pacientes tiveram clínica compatível com sepse neonatal e receberam antibioticoterapia. Nesse estudo o principal germe isolado foi o *Streptococcus agalactiae* (47,8%).

Cordero e Ayres (2005) conduziram estudo retrospectivo com dados clínicos e demográficos obtidos a partir dos registros de 790 RN com peso de nascimento menor que 1000 g; relataram que 38% tiveram hemocultura positiva. Já Stoll *et al.* (2002), avaliando RN com mais de 72 horas de vida, encontraram uma taxa de positividade de 25,0% e os germes mais frequentes (70,2%) Gram positivos, principalmente os *Staphylococcus* não produtores de coagulase.

Embora haja na literatura quase um consenso de que a associação de um ou mais marcadores de infecção aumenta a acurácia destes em prever quadros de sepse neonatal (BERGER *et al.*, 1995; VARSHA *et al.*, 2003; GROHSKOP *et al.*, 2005; VERBOON-MACIOLEK *et al.*, 2006; VIEIRA, 2004; VIEIRA, 2005; ZAKI; EL-SAYED, 2009; KHASSAWNEH *et al.*, 2007; ARNON; LITMANOVITZ, 2008; CALDAS *et al.*, 2008; SELIMOVIC *et al.*, 2010), no presente estudo, como o objetivo principal foi avaliar o comportamento da PCR e sua capacidade em prever quadros de sepse neonatal nessa população de pacientes, o hemograma, avaliado pelo Escore de Rodwell, não foi colocado como critério para definir quadros de sepse neonatal, de forma que pudesse ser avaliado independentemente.

Caldas (2006) cita que os índices hematológicos utilizados nos diferentes estudos têm grande variabilidade e nem sempre são comparáveis entre si, o que tem proporcionado relatos na literatura bastante variáveis quanto à sua capacidade de prever infecção.

Na rotina da UTI-Neonatal do HC/UFPR é utilizado o escore proposto por Rodwell (RODWELL; LESLIE; TUDEHOPE, 1988). Este escore foi proposto no intuito de melhorar o desempenho diagnóstico do hemograma. Para tanto, foram propostos sete parâmetros aos quais foi atribuído um ponto para cada parâmetro alterado. Para uma contagem total no escore maior ou igual a três foi encontrada uma sensibilidade de 96%, especificidade de 78% e valor preditivo negativo de 99%.

No presente estudo, ao se observar a distribuição da pontuação do Escore de Rodwell entre os grupos sem sepse, sepse precoce e sepse tardia, verificou-se uma nítida concentração de exames com pontuação maior ou igual a três no grupo sepse tardia sendo esta diferença estatisticamente significativa para os exames coletados no momento da suspeita ($p = 0,01$) e limítrofe para os exames coletados 24 a 48 horas após a suspeita de sepse neonatal ($p = 0,06$). O mesmo não foi observado para a sepse precoce onde as diferenças encontradas não foram significativas e onde a distribuição de valores se deu de maneira mais uniforme.

Na amostra avaliada, quando comparado o grupo sepse precoce com o grupo sem sepse, no tocante ao Escore de Rodwell, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas. Das trinta e duas gestantes avaliadas, 46,9% tiveram diagnóstico de DHEG, o que é apontado por diversos autores como uma causa de leucopenia e neutrofilia (MOUZINHO *et al.*, 1994; SILVA; OHLSSON; KENYON, 1995; VAZ *et al.*, 1998; CALDAS, 2006; CECCON, 2008), sendo uma das prováveis causas de interferência na avaliação dos índices hematológicos na sepse precoce. Assim, é provável que esse fato tenha interferido na análise do Escore de Rodwell nos eventos de sepse precoce.

Desta forma, os dados encontrados na avaliação do escore de Rodwell reforça que a classificação dos eventos por critérios clínicos na reavaliação de 24 a 48 horas parece estar muito próximo da realidade uma vez que um exame, avaliado de forma independente, apresentou comportamento esperado quando avaliado nos grupos sem sepse, sepse precoce e sepse tardia. Mesmo considerando que não houve diferença estatística quando comparado o grupo sem sepse e o grupo sepse precoce, este comportamento foi encontrado por outros autores e pode ter sofrido interferência por parte das variáveis maternas (MOUZINHO *et al.*, 1994; SILVA; OHLSSON; KENYON, 1995; VAZ *et al.*, 1998; CALDAS, 2006; CECCON, 2008).

Como a amostra de eventos analisada apresentou características uniformes, dados de cultura de fluídos corpóreos e índices hematológicos de acordo com dados publicados na literatura médica, pode-se inferir que o comportamento da PCR nos eventos suspeito de sepse refletem a realidade encontrada na assistência clínica à RNPMTEX.

Ehl, Gehring e Pohlandt (1999) relataram em seu estudo três padrões diferentes de apresentação dos valores de PCR obtidos em coletas seriadas. No primeiro padrão foi encontrado um valor normal na primeira medida e ascensão em 24 a 48 horas e queda dos valores nos dias seguintes. No segundo padrão, a medida inicial foi a mais alta vista nas aferições, mostrando um decréscimo no valores obtidos nos dias consecutivos. E no terceiro padrão, atribuídos a um processo infeccioso mais avançado, a primeira medida foi elevada, aumentou mais ainda e caiu posteriormente. Outras explicações para esses achados apontadas pelos autores, foram a existência de uma variabilidade individual no tempo entre o estímulo infeccioso e a síntese de PCR, bem como na taxa de síntese e de depuração plasmática da proteína.

Caldas (2006) citou que na literatura, os valores dos índices diagnósticos variam amplamente, oscilando a sensibilidade entre 39% e 97,5%, a especificidade entre 47 e 100%, o valor preditivo positivo entre 6,7% e 100% e o valor preditivo negativo entre 80% e 99%. Tais variações poderiam ser explicadas pelo momento da coleta (única ou seriada), pelo método de dosagem da substância (métodos ultrassensíveis são os utilizados atualmente), pela determinação variável dos limites de corte, pela própria definição de sepse (nem sempre comprovada por cultura) e pelos pacientes estudados – sepse tardia ou precoce.

Benitz *et al.* (1998), avaliando sepse neonatal precoce em 1.002 RN e sepse neonatal tardia em 184 RN, encontraram os seguintes valores de índices diagnósticos no momento da suspeita de sepse e 24 horas após: Na sepse precoce os valores de sensibilidade, no grupo de sepse confirmada com hemocultura positiva, foram sensibilidade de 35,0% e 78,9%, especificidade de 90% e 78,4%, VPP de 6,7% e 6,7% e VPN 98,6% e 99,5%. Para os eventos de sepse neonatal tardia confirmada, os valores obtidos foram: sensibilidade de 61,5% e 84,4%, especificidade de 68,9% e 74,6%, VPP de 43,8% e 47,4% e VPN de 82% e 94,6%.

Manucha *et al.* (2002) avaliaram 150 RN com idade gestacional entre 32 e 38 semanas de idade gestacional, com menos de três dias de vida, e encontraram uma sensibilidade de 76%, especificidade de 79%, com um VPP de 37% e VPN de 96%.

Franz *et al.* (2004), trabalhando com uma amostra de RN que tiveram média de idade gestacional de 38 semanas e menos de 72 horas de vida, encontraram um valor de sensibilidade de 54% e um VPN de 86% da dosagem de PCR sérica, utilizando como ponto de corte para normalidade 10 mg/l.

Turner *et al.* (2006) avaliaram 140 amostras de sangue coletadas em 85 eventos suspeitos de sepse neonatal tardia, em 36 RN com média de idade gestacional de $32 \pm 2,9$ semanas e encontraram uma sensibilidade de 74%, especificidade de 39%, VPP de 46% e VPN de 68%.

Kocabaş (2007) relatou uma sensibilidade para a PCR sérica de 80,8%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 85,2%, no momento da suspeita de sepse neonatal.

Arnon e Litmanovitz (2008) em uma revisão sobre testes diagnósticos na sepse neonatal relataram uma sensibilidade de 88% e VPP de 99,9%, na sepse precoce.

Kingsmore *et al.* (2008) observaram uma sensibilidade de 95% e VPN de 97% para a PCR nos eventos suspeitos de sepse neonatal, com ponto de corte de 6 mg/l.

Caldas *et al.* (2008) realizaram estudo prospectivo com o objetivo de avaliar o valor do hemograma, da PCR, da interleucina-6 (IL-6) e do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) na detecção da sepse neonatal tardia. Neste estudo foram encontrados os seguintes índices de confiabilidade para a PCR em três medidas seriadas: sensibilidade de 78,6%, 90,5% e 85,7%; especificidade de 87,5%, 87,5% e 92,7%; VPP de 91,7%, 92,7% e 94,7% e VPN de 70,0%, 84,0% e 78,6%.

Zaki e El-Sayed (2009), em estudo para tentar validar marcadores precoces de diagnóstico da sepse neonatal, encontraram para os valores de PCR, com ponto de corte em 8mg/l, uma sensibilidade de 86%, especificidade 97%, VPP 96% e VPN de 88%.

No presente estudo, a análise dos resultados obtidos para PCR mostram que, quando comparado eventos sem sepse com eventos de sepse precoce, os valores encontrados nesses dois grupos não apresentaram diferença estatisticamente significativa com uma sensibilidade em torno de 18% na primeira medida e 36% na segunda medida, tanto utilizando o ponto de corte para definir um resultado negativo, como 0,6 mg/dl ou como 1,0 mg/dl. Em relação à especificidade, nas mesmas situações, os valores variaram em torno de 72% para as medidas feitas no momento da suspeita de sepse, nos dois pontos de corte. Para a segunda medida (24 a 48 horas após a suspeita de sepse) os valores foram de 71,4%, utilizando o ponto de corte de 0,6 mg/dl, e 80% com o ponto de corte de 1,0 mg/dl.

Vários autores fazem referência a que, embora a PCR seja um bom marcador para infecção, ela pode ter seus níveis plasmáticos alterados por outras situações que não ligadas a um quadro infeccioso. Na sepse neonatal precoce seu valor de predizer infecção pode sofrer interferência de vários fatores perinatais como parto vaginal, asfixia neonatal, liquido amniótico meconial, hipertensão materna, dentre outros, o que dificulta sua interpretação e valorização (MARCHINI *et al.*, 2000; ISHIBASHI *et al.*, 2002; CHIESA *et al.*, 2001; CHIESA *et al.*, 2003; CALDAS, 2006; TURNER *et al.*, 2006).

Ainda, alguns autores recomendam que a primeira amostra coletada para dosagem da PCR, nos casos de rastreamento de sepse neonatal precoce, ocorra entre 12-24 horas de vida, ou pelo menos mais tardiamente e não logo após o nascimento. Esta recomendação é feita baseada na idéia de que é necessário ocorrer tempo para haver a resposta inflamatória. Dessa forma, esta mensuração apresenta melhor especificidade que as amostras colhidas ao nascimento (POLIN, 2003; ANVS, 2008; CECCON, 2008).

Na rotina da UTI-Neonatal do HC/UFPR (Anexo 2) não está definido o momento da coleta da primeira amostra de PCR que frequentemente é coletada logo após o nascimento. Esse fato pode justificar uma melhor *performance* da PCR na segunda amostra coletada, que ocorre com 24 a 48 horas de vida. A proposta do estudo em questão foi ser observacional e portanto não foi estabelecido nenhum protocolo de intervenção. Contudo, baseado em dados de literatura, pode-se especular que se as coletas na suspeita de sepse precoce ocorressem mais tardiamente, os resultados encontrados para PCR em relação a sua capacidade de predizer quadros de sepse neonatal precoce poderiam ser melhores do que os encontrados neste estudo.

Soma-se a esses dados que a amostra avaliada nesse estudo foi composta por RNPMTEXT. Na maioria dos trabalhos a população estudada se refere à população geral de RN sendo na maior parte composta por RNPMT, contudo, com médias de idade gestacional maior (BENITZ *et al.*, 1998; MANUCHA *et al.*, 2002; FRANZ *et al.*, 2004; TURNER *et al.*, 2006; KOCABAŞ *et al.*, 2007; CALDAS *et al.*, 2008; ZAKI; EL-SAYED, 2009). Embora alguns autores coloquem que RNPMT e mesmo RNPMTEX sejam capazes de produzir níveis normais de PCR e de realizar as interações inflamatórias, outros colocam que esses pacientes apresentam um perfil de resposta diferente dos RN a termos e (ou) que estas resposta variam de acordo com a idade gestacional (CHIESA *et al.*, 2001; ISHIBASHI *et al.*, 2002; BIRLE; NEBE; GESSLER, 2003; DEMBINSKI *et al.*, 2003; NG *et al.*, 2003; CECCON; VAZ, 2004; TURNER; POWER; EMMERSON, 2004; MUSSI-PINHATA; REGO, 2005; CIANCIARULLO *et al.*, 2008).

Os resultados encontrados para eventos de sepse neonatal precoce, nesse estudo, se assemelham a resultados encontrados por alguns autores, conforme descrito anteriormente, dentro da variabilidade de resultados encontrados na literatura, como citado por Caldas (2006). Os índices de confiabilidade da PCR encontrados para sepse neonatal precoce, mesmo quando associados a outros parâmetros, como os índices hematológicos, para aumentar sua capacidade de predizer quadros de sepse, ainda estão longe de caracterizá-la como marcador ideal para diagnosticar quadros de sepse e definir com segurança início ou não de antibioticoterapia. Contudo, medidas seriadas, provavelmente poderão afastar com segurança quadros de sepse, contribuindo para reduzir o tempo de antibioticoterapia, reduzindo custos e efeitos colaterais.

Sobre isso, Polin (2003) referiu que quanto ao diagnóstico na sepse neonatal precoce, nenhum teste ou combinação de teste tem uma acurácia preditiva positiva

maior que 40% e complementa que na prática clínica, estes testes, mesmo tendo valores preditivos negativos extremamente altos, como no caso da PCR que pode ser maior que 99%, não são usados de rotina para suspensão dos antibióticos.

Os valores encontrados para PCR no grupo sepse neonatal tardia apresentaram índices de confiabilidade melhores que os encontrados no grupo sepse precoce. Observa-se que a comparação entre os valores médios de PCR obtidos no grupo sem sepse e sepse neonatal tardia apresentou diferença estatisticamente significativa tanto na medida que foi feita no momento da suspeita de sepse quanto na medida feita 24 a 48 horas após a suspeita ($p = 0,01$, para ambas).

Em relação aos índices de confiabilidade, foram encontradas, utilizando o ponto de corte de 0,6 mg/dl, nas duas medidas (no momento da suspeita de sepse e 24 a 48 horas após) sensibilidade de 61,1% e 61,1% e especificidade de 73,3% e 71,4%. Utilizando o ponto de corte de 1,0 mg/dl os valores obtidos nas mesmas condições foram: sensibilidade de 61,1% e 44,4% e especificidade de 80,0% e 80,0%.

Os valores encontrados neste estudo para os eventos de sepse tardia se comportaram conforme descrito por Ehl, Gehring e Pohlandt (1999) no segundo padrão descrito por esses autores. Além das possíveis explicações para tal fato enumeradas por estes autores, é provável, que na amostra estudada, isto tenha se dado também porque no momento da suspeita de sepse, já estaria instalado um quadro de infecção com sintomatologia evidente. Por outro lado, a coleta realizada com 24 a 48 horas após a suspeita estaria registrando uma melhora deste quadro pelo uso de antibióticos.

Quanto aos valores encontrados, estes estão muito próximos ao encontrados em outros estudos, como mostrado anteriormente, e apresentam, mesmo sendo analisado isoladamente, sem associação com outros marcadores como os índices hematológicos, um bom valor para predizer quadros de sepse neonatal tardia. Muito provavelmente a associação com outros marcadores laboratoriais e dados de história e exame clínico aumente ainda mais o valor de predizer quadro de sepse, conforme relatado na literatura.

Os resultados do presente estudo sugerem que os RNPMTEX são capazes de responder com elevação dos níveis plasmáticos de marcadores inflamatórios, no caso a PCR, diante de um insulto inflamatório, como um quadro de sepse, de maneira similar ao RN de termo, crianças mais velhas e adultos. Há na literatura algumas opiniões discordantes quanto a isso (CHIESA *et al.*, 2001; ISHIBASHI *et al.*, 2002; BIRLE; NEBE; GESSLER, 2003; DEMBINSKI *et al.*, 2003; NG *et al.*, 2003; CECCON;

VAZ, 2004; TURNER; POWER; EMMERSON, 2004; MUSSI-PINHATA; REGO, 2005; CECCON *et al.*, 2006).

Assim, ainda que seja importante a busca por um marcador ideal para detecção de infecção, ou ao menos melhor que os atualmente utilizados, o que é objeto de muitos estudos, não existem métodos ou testes diagnósticos "mágicos", mas sim, métodos e teste melhores, dentro de determinado cenário clínico (ESCOBAR, 2003; CECCON, 2008, NG; LAM, 2010).

6 CONCLUSÃO

1. De modo similar à RN a termo, a dosagem sérica de PCR em RNPMTEX se mostrou útil para predizer sepse neonatal nos eventos suspeitos de sepse neonatal tardia, enquanto que na sepse precoce se mostrou útil para afastar sepse neonatal;
2. Nos eventos suspeitos de sepse neonatal precoce, a PCR mostrou índices de sensibilidade e VPP baixos, porém apresentou especificidade e VPN com índices maior ou igual a 80%, no ponto de corte de 1,0 mg/dl na coleta feita 24 a 48 horas após suspeição de sepse demonstrando nestas condições boa confiabilidade para afastar sepse neonatal.
3. Nos eventos suspeitos de sepse neonatal tardia, a PCR mostrou melhores índices de confiabilidade no ponto de corte de 1,0 mg/dl na medida feita no momento da sepse, demonstrando que, mesmo sendo usada isoladamente, sem associação a outros fatores preditores de infecção, apresentou índices confiáveis para definir quadros de sepse neonatal.

REFERÊNCIAS

ADAMS-CHAPMAN, I.; STOLL, B. J. Neonatal infection and long-term neurodevelopmental outcome in the preterm infant. **Curr Opin Infect Dis**, v.19, n.3, p.290-297, 2006.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Neonatologia**: critérios nacionais de infecção relacionadas à assistência à saúde. Outubro 2008.

ARKADER, R.; TROSTER, E. J.; LOPES, M. R.; JÚNIOR, R. R.; CARCILLO, J. A.; LEONE, C.; OKAY, T. S. Procalcitonin does discriminate between sepsis and systemic inflammatory response syndrome. **Arch Dis Child**, v.91, n.2, p.117-120, 2006.

ARNON, S.; LITMANOVITZ, I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. **Curr Opin Infect Dis**, v.21, n.3, p.223-227, 2008.

ARNON, S.; LITMANOVITZ, I.; REGEV, R. H.; BAUER, S.; SHAINKIN-KESTENBAUM, R.; DOLFIN, T. Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis. **J Perinatol**, v.27, n.5, p.297-302, 2007.

ARNON, S.; LITMANOVITZ, I.; REGEV, R.; LIS, M.; SHAINKIN-KESTENBAUM, R.; DOLFIN, T. The prognostic virtue of inflammatory markers during late-onset sepsis in preterm infants. **J Perinat Med**, v.32, n.2, p.176-80, 2004.

BAKER, J. P. The Incubator and the medical discovery of the premature infant. **J Perinatol**, v.20, n.5, p.321-328, 2000.

BALLARD, J. K.; KHOURY, J. C.; WEDIG, K.; EILERS-WALSMON, B. L.; LIPP, R. New Ballard score, expanded to include extremely premature infants. **J Pediatr**, v.119, n.3, p.417-423, 1991.

BALTIMORE, R. S. Neonatal sepsis – epidemiology and management. **Pediatr Drugs**, v.5, n.11, p.723-740, 2003.

BANY-MOHAMMED, F. Sepsis. In: GOMELLA, T. L.; CUNNINGHAM, M. D.; EYAL, F. G. **Neonatology**: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 6.ed. New York: McGRAW- Hill, 2009. p.665-672.

BARTELS, D. B.; SCHWAB, F.; GEFFERS, C.; POETS, C. F.; GASTMEIER, P. Nosocomial infection in small for gestational age newborn with birth weight, 1500 g: a multicentre analysis. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v.92, n.6, p.F449-F453, 2007.

BENITZ, W. E.; HAN, M. Y.; MADAN, A.; RAMACHANDRA, P. Serial serum C-reactive protein levels in the diagnosis of neonatal infection. **Pediatrics**, v.102, n.4, p.E41, 1998.

BERGER, C.; UEHLINGER, J.; GHELFI, D.; BLAU, N.; FANCONI, S. Comparison of C-reactive protein and white blood cell count with differential in neonates at risk for septicemia. **Eur J Pediatr**, v.154, n.2, p.138-144, 1995.

BIRLE, A.; NEBE, C. T.; GESSLER, P. Age-related Low Expression of HLA-DR Molecules on Monocytes of Term and Preterm Newborn With and Without Signs of Infection. **J Perinatol**, v.23, n.4, p.294-299, 2003.

BIZZARRO, J. M.; RASKIND, C. R.; BALTIMORE, R. S.; GALLAGHER, P. G. Seventy-five years of neonatal sepsis at Yale: 1928-2003. **Pediatrics**, v.116, n.3, 2005.

BONE, R. C.; SIBBALD, W. J.; SPRUNG, C. L. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. **Chest**, v.101, n.6, p.1481-1483, 1992.

BRILLI, R. J.; GOLDSTEIN, B. Pediatric sepsis definitions: past, present, and future. **Pediatr Crit Care Med**, v.6, n.3, Suppl., p.S6-8, 2005.

BRITO, Â. S. J. Infecções perinatais: sepse precoce e tardia. In: LOPEZ, F. A.; CAMPOS JR., D. (Orgs.). **Tratado de pediatria**: Sociedade Brasileira de Pediatria. 2.ed. Barueri, SP: Manole, 2010. p.1507-1511.

CALDAS, J. P. S. **Utilidade do leucograma, leucograma, proteína C-reativa, interleucina6 e fator de necrose tumoral alfa, no diagnóstico da sepse neonatal tardia**. Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.

CALDAS, J. P. S.; MARBA, S. T. M.; BLOTTA, M. H. S. L.; CALIL, R.; MORAIS, S. S.; OLIVEIRA, R. T. D. Acurácia diagnóstica do leucograma, proteína C-reativa, interleucina-6 e fator de necrose tumoral-alfa na sepse neonatal tardia. **J Pediatr**, v.84, n.6, p.536-542, 2008.

CALIL, R.; CALDAS, J. P. S. Infecção neonatal. In: MARBA, S. T. M.; MEZZACAPPA FILHO, F. (Orgs.). **Manual de neonatologia** - Unicamp/CAISM – Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher. 2.ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2009. p.331-339.

CARVALHO, P. R. A.; TROTTA, E. A. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. **J Pediatr** (Rio J), v.79, Supl.2, p.S195-S204, 2003.

CECCON, M. E. J. R. Novas perspectivas na sepse neonatal. **Pediatria** (São Paulo), v.30, n.4, p.198-202, 2008.

CECCON, M. E. J. R.; VAZ, F. A. C. Os mediadores inflamatórios no diagnóstico de sepse no recém-nascido. **Pediatria** (São Paulo), v.26, n.2, p.110-119, 2004.

CECCON, M. E. J. R.; VAZ, F. A. C.; DINIZ, E. M. A.; OKAY, T. S. Interleucina 6 e proteína C reativa no diagnóstico de sepse tardia no recém-nascido. **Rev Assoc Med Bras**, v.52, n.2, p.79-85 79, 2006.

CHIESA, C.; SIGNORE, F.; ASSUMMA, M.; BUFFONE, E.; TRAMONTOZZI, P.; OSBORN, J. F.; PACIFICO, L. Serial Measurements of C-Reactive Protein and Interleukin-6 in the Immediate Postnatal Period: Reference Intervals and Analysis of Maternal and Perinatal Confounders. **Clin Chem**, v.47, n.6, p.1016-1022, 2001.

CHIESA, C.; PELLEGRINI, G.; PANERO, A.; OSBORN, J. F.; SIGNORE, F.; ASSUMMA, M.; PACIFICO, L. C-Reactive Protein, Interleukin-6, and Procalcitonin in the Immediate Postnatal period: Influence of Illness Severity, Risk Status, Antenatal and Perinatal Complications, and Infection. **Clin Chem**, v.49, n.1, p.60-68, 2003.

CIANCIARULLO, M. A.; CECCON, M. E. J.; YAMAMOTO, L.; DEL NEGRO, G. M. B.; OKAY, T. S. Mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios na sepse neonatal: associação entre homeostase e evolução clínica mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios na sepse neonatal: associação entre homeostase e evolução clínica. **Rev Bras Crescimento Desenvol Hum**, v.18, n.2, p.135-147, 2008.

CORDERO, L.; AYRES, L. W. Duração da antibioticoterapia empírica na suspeita de sepse de início tardio em recém-nascidos de peso extremamente baixo ao nascer. In: ALVES, N.; TRINDADE, O.; CARVALHO, M.; LOPES, J. M. A. **Avanços em Perinatologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p.79-86

COUTO, R. C.; BARBOSA, J. A.; PEDROSA, T. M.; BISCIONE, F. M. C-Reactive Protein-Guided Approach May Shorten Length of Antimicrobial Treatment of Culture-Proven Late-Onset Sepsis. An Intervention Study. **Braz J Infect Dis**, v.11, n.2, p.240-245, 2007.

DEMBINSKI, J.; BEHRENDT, D.; MARTINI, R.; HEEP, A.; BARTMANN, P. Modulation of pro- and anti-inflammatory cytokine production in very preterm infants. **Cytokine**, v.21, n.4, p.200-206, 2003.

- DISTEFANO, G.; CURRERI, R.; BETTA, P.; ROMEO, M. G.; AMATO, M. Procalcitonin serum levels in perinatal bacterial and fungal infection of preterm infants. **Acta Paediatr**, v.93, n.2, p.216-219, 2004.
- DU CLOS, T. W.; MOLD, C. C-reactive protein: an activator of innate immunity and a modulator of adaptive immunity. **Immunol Res**, v.30, n.3, p.261-277, 2004.
- DUARTE, J. L. M. B.; MENDONÇA, G. A. S. Fatores associados à morte neonatal em recém-nascidos de muito baixo peso em quatro maternidades no Município do Rio de Janeiro, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v.21, n.1, p.181-191, 2005.
- EHL, S.; GEHRING, B.; POHLANDT, F. A detailed analysis of changes in serum C-reactive protein levels in neonates treated for bacterial infection. **Eur J Pediatr**, v.158, n.3, p.238-242, 1999.
- EHL, S.; GERING, B.; BARTMANN, P.; HÖGEL, J.; POHLANDT, F. C-Reactive Protein is a useful Marker for Guiding Duration of Antibiotic Therapy in Suspected Neonatal bacterial Infection. **Pediatrics**, v.99, n.2, p.216-221, 1997.
- el-SAMEEA, E. R.; METWALLY, S. S.; MASHHOUR, E.; el-BENDARY, A.; HASSAN, A. M.; EL-SHARKAWY, H.; EL-SHENNAWY, F. A. Evaluation of natural killer cells as diagnostic markers of early onset neonatal sepsis: comparison with C-reactive protein and interleukin-8. **Egypt J Immunol**, v.11, n.1, p.91-102, 2004.
- ESCOBAR, G. J. Effect of the Systemic Inflammatory Response on Biochemical Markers of Neonatal Bacterial Infection: A Fresh Look at Old Confounders. **Clin Chem**, v.49, n.1, p.21-22, 2003.
- FENDLER, W. M.; PIOTROWSKI, A. J. Procalcitonin in the early diagnosis of nosocomial sepsis in preterm neonates. **J Paediatr Child Health**, v.44, n.3, p.114-118, 2008.
- FRANZ, A. R.; BAUER, K.; SCHALK, A.; GARLAND, S. M.; BOWMAN, E. D.; REX, K.; NYHOLM, C.; NORMAN, M.; BOUGATEF, A.; KRON, M.; MIHATSCH, W. A.; POHLANDT, F.; INTERNATIONAL IL-8 STUDY GROUP. Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. **Pediatrics**, v.114, n.1, p.1-8, 2004.
- GABAY, C.; KUSHNER, I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. **N Engl J Med**, v.340, n.6, p.448-454, 1999.

GAYNES, R. P.; EDWARDS, J. R.; JARVIS, W. R.; CULVER, D. H.; TOLSON, J. S.; MARTONE, W. J. Nosocomial infections among neonates in high-risk nurseries in the United States. **Pediatrics**, v.98, n.3, p.357-361, 1996.

GHOSH, S.; MITTAL, M.; JAGANATHAN, G. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematological scoring system. **Indian J Med Sci**, v.55, n.9, p.495-500, 2001.

GOLDSTEIN, B.; GIROIR, B.; RANDOLPH, A.; INTERNATIONAL CONSENSUS CONFERENCE ON PEDIATRIC SEPSIS. International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. **Pediatr Crit Care Med**, v.6, n.1, p.2-8, 2005.

GOULART, A. P.; VALLE, C. F.; DAL-PIZZOL, F.; CANCELIER, A. C. L. Fatores de risco para o desenvolvimento de sepse neonatal precoce em hospital da rede pública do Brasil. **Rev Bras Terap Intensiva**, v.18, n.2, 2006.

GRAY, J. W. Surveillance of infection in neonatal intensive care units. **Early Hum Dev**, v.83, n.3, p.157-163, 2007.

GROHSKOPF, L. A.; HUSKINS, W. C.; SINKOWITZ-COCHRAN, R. L.; LEVINE, G. L.; GOLDMANN, D. A.; JARVIS, W. R.; PEDIATRIC PREVENTION NETWORK. Use of antimicrobial agents in United States neonatal and pediatric intensive care patients. **Pediatric Infect Dis J**, v.24, n.9, p. 766-773, 2005.

HODGE, G.; HODGE, S.; HAN, P.; HASLAM, R. Multiple leucocyte activation markers to detect neonatal infection. **Clin Exp Immunol**, v.135, n.1, p.125-129, 2004.

HURLIMANN, J.; THORBECKE, G. J.; HOCHWALD, G. M. The liver as the site of C-reactive protein formation. **J Exp Med**, v.123, n.2, p.365-378, 1966 Feb 1.

ISHIBASHI, M.; TAKEMURA, Y.; ISHIDA, H.; WATANABE, K.; KAWAI, T. C-Reactive Protein Kinetics in NewboRN: Application of a High-Sensitivity Analytic Method in Its Determination. **Clin Chem**, v.48, n.7, p.1103-1106, 2002.

JANKOVIĆ, B.; PASIĆ, S.; MARKOVIĆ, M.; VELJKOVIĆ, D.; MILIĆIĆ, M. C-reactive protein concentrations during initial (empiric) treatment of neonatal sepsis. **Srp Arc Cetok Lek**, v.129, n.1, p.7-22, 2001.

JAYE, D. L.; WAITES, K. B. Clinical applications of C-reactive protein in pediatrics. **Pediatr Infect Dis J**, v.16, n.8, p.735-747, 1997.

KAFTAN, H.; KINNEY, J. S. Early onset neonatal bacterial infections. **Semin Perinatol**, v.22, n.1, p.15-24, 1998.

KAUFMAN, D.; FAIRCHILD, K. D. Clinical microbiology of bacterial and fungal sepsis in very-low-birth-weight infants. **Clin Microbiol Rev**, v.17, n.3, p.638-680, 2004.

KHASSAWNEH, M.; HAYAJNEH, W. A.; KOFAHI, H.; KHADER, Y.; AMARIN, Z.; DAOUD, A. Diagnostic Markers for Neonatal Sepsis: Comparing C-reactive Protein, Interleukin-6 and Immunoglobulin M. **Scand J Immunol**, v.65, n.2, p.171-175, 2007.

KINGSMORE, S. F.; KENNEDY, N.; HALLIDAY, H. L.; VAN VELKINBURGH, J. C.; ZHONG, S.; GABRIEL, V.; GRANT, J.; BEAVIS, W. D.; TCHERNEV, V. T.; PERLEE, L.; LEJNINE, S.; GRIMWADE, B.; SORETTE, M.; EDGAR, J. D. Identification of diagnostic biomarkers for infection in premature neonates. **Mol Cell Proteomics**, v.7, n.10, p.1863-1875, 2008.

KOCABAŞ, E.; SARIKÇIOĞLU, A.; AKSARAY, N.; SEYDAOĞLU, G.; SEYHUN, Y.; YAMAN, A. Role of procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in the diagnosis of neonatal sepsis. **Turk J Pediatr**, v.49, n.1, p.7-20, 2007.

LABORADA, G.; REGO, M.; JAIN, A.; GULIANO, M.; STAVOLA, J.; BALLABH, P.; KRAUSS, A. N.; AULD, P. A.; NESIN, M. Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis. **Am J Perinatol**, v.20, n.8, p.491-501, 2003.

LACROIX, J. What tests can help diagnose and estimate the severity of sepsis? **J Pediatr (Rio J)**, v.83, n.4, p.297-298, 2007.

LAM, H. S.; NG, P. C. Biomarkers in neonatal infection. **Biomark Med**, v.1, n.1, p.133-143, 2007.

LAM, H. S.; NG, P. C. Diagnostic markers in neonatal sepsis. **Fetal and Maternal Medicine Review**, v.18, n.1, 53-65, 2007.

LEITE, Á. J. M. Perspectivas dos serviços de saúde perinatal/neonatal no Brasil. **Rev Pediatr**, v.8, n.2, p.64-65, 2007.

LEVY, M. M.; FINK, M. P.; MARSHALL, J. C.; ABRAHAM, E.; ANGUS, D.; COOK, D.; COHEN, J.; OPAL, S. M.; VINCENT, J. L.; RAMSAY, G.; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS.2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Crit Care Med**, v.31, n.4, p. 1250-1256, 2003.

LIMA, E. V.; BENTLIN, M. R. Sepsis neonatal. In: COSTA, H. P. F.; MARBA, S. T. (Org.). **Recém-nascido de muito baixo peso**. 2.ed. São Paulo: Atheneu, 2010. p.311-329.

LOTT, J. W. State of science: neonatal bacterial infection in the early 21st century. **J Perinat Neonatal Nurs**, v.20, n.1, p.62-70, 2006.

LUSSKY, R. C. Century of Neonatal Medicine. Technological advances and changing social values have led to stunning gains in newborn medicine. **Minnesota Medicine**, v.82, 1999.

MANUCHA, V.; RUSIA, U.; SIKKA, M.; FARIDI, M. M. A.; MADAN, N. Utility of haematological parameters and C-reactive protein in the detection of neonatal sepsis. **J Paediatr Child Health**, v.38, n.5, p.459-464, 2002.

MARCHINI, G.; BERGGREN, V.; DJILALI-MERZOUG, R.; HANSSON, L. O. The birth process initiates an acute phase reaction in the fetus newborn infant. **Acta Paediatr**, v.89, n.9, p.1082-1086, 2000.

MARAGOTTO, P.; VIEIRA, M. G.; SANTOS, M. A. S. Sepsis neonatal. In: MARAGOTTO, P. R. (Coord). **Assistência ao recém-nascido de risco**. 2.ed. Brasília: Hospital Anchieta, 2006. p.397-418.

MARKESTAD, T.; KAARESEN, P. I.; RØNNESTAD, A.; REIGSTAD, H.; LOSSIUS, K.; MEDBØ, S.; ZANUSSI, G.; ENGELUND, I. E.; SKJAERVEN, R.; IRGENS, L. M.; NORWEGIAN EXTREME PREMATURITY STUDY GROUP. Early Death, Morbidity and Need or Treatment Among Extremely Premature Infants. **Pediatrics**, v.115, n.5, p.1289-1298, 2005.

MARNELL, L.; MOLD, C.; DU CLOS, T. W. C-reactive protein: Ligands, receptors and role in inflammation. **Clin Immunol**, v.117, n.2, p.104-111, 2005.

MANROE, B. L.; WEINBERG, A. G.; ROSENFELD, C. R.; BROWN, R. The neonatal blood count in health and disease I. Reference values for neutrophilic cells. **J Paediatr**, v.95, n.1, p.89-98, 1979.

MESSER, J.; EYER, D.; DONATO, L.; GALLATI, H.; MATIS, J.; SIMEONI, U. Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection. **J Paediatr**, v.129, n.4, p.574-580, 1996.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de vigilância do óbito infantil e fetal e do Comitê de prevenção do óbito infantil e fetal**. Brasília: MS, 2009.

MISHRA, U. K.; JACOBS, S. E.; DOYLE, L. W.; GARLAND, S. M. Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v.91, n.3, p.F208-F212, 2006.

MITAKA, C. Clinical laboratory differentiation of infectious versus non-infectious systemic inflammatory response syndrome. **Clin Chim Acta**, v.351, n.1-2, p.17-29, 2005.

MIYAKI, Mitsuru. **Manual da uti neonatal**, 2007.

MOUZINHO, A.; ROSENFELD, C. R.; SÁNCHEZ, P. J.; RISSER, R. Revised reference ranges for circulating neutrophils in very-low-birth-weight neonates. **Pediatrics**, v.94, n.1, p.76-82, 1994.

MUSSI-PINHATA, M. M.; REGO, M. A. C. Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar. **J Pediatr (Rio J)**, v.81, 1 Supl, p.S59-S68, 2005.

NG, P. C. Diagnostic markers of infection in neonates. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v.89, n.3, p.F229-F235, 2004.

NG, P. C.; LAM, H. S. Biomarkers for Late-Onset Neonatal Sepsis: Cytokines and Beyond. **Clin Perinatol**, v.37, n.3, p.599-610, 2010.

NG, P. C.; CHENG, S. H.; CHUI, K. M.; FOK, T. F.; WONG, M. Y.; WONG, W.; WONG, R. P.; CHEUNG, K. L. Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v.77, n.3, p.F221-227, 1997.

NG, P. C.; LI, K.; WONG, R. P.; CHUI, K.; WONG, E.; LI, G.; FOK, T. F. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine responses in preterm infants with systemic infections. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v.88, n.3, p.F209-F213, 2003.

OHLIN, A.; BJÖRKQVIST, M.; MOTEGOMETY, S. M.; SCHOLLIN, J. Clinical sings and CRP values associated with blood culture result in neonates evaluated for suspected sepsis. **Acta Paediatrc**, v.99, p.1635-1640, 2010.

PANERO, A.; PACIFICO, L.; ROSSI, N.; MANCUSO, G.; STEGAGNO, M.; CHIESA, C. Interleukin 6 in neonates with early and late onset infection. **Pediatr Infect Dis J**, v.16, n.4, p.370- 375, 1997.

PEPYS, M. B.; HIRSCHFIELD, G. M. C-reactive protein: a critical update. **J Clin Invest**, v.111, n.12, p.1805-1812, 2003.

PEREIRA JÚNIOR, G. A.; MARSON, F.; ABEID, M.; OSTINI, F. M.; SOUZA, S. H.; BASILE-FILHO, A. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. **Medicina** (Ribeirão Preto), v.31, p.349-362, 1998.

PESSOA-SILVA, C. L.; RICHTMANN, R.; CALIL, R.; SANTOS, R. M.; COSTA, M. L.; FROTA, A. C.; WEY, S. B. Healthcare-associated infections among neonates in Brazil. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.25, n.9, p.772-777, 2004.

PHILIP, A. G. The Evolution of Neonatology. **Pediatr Res**, v.58, n.4, p. 799-815, 2005.

PINHEIRO, R. S.; FERREIRA, L. C. L.; BRUM, I. R.; GUILHERME, J. P.; MONTE, R. L. Estudo dos fatores de risco maternos associados à sepse neonatal precoce em hospital terciário da Amazônia brasileira. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v.29, n.8, p.387-395, 2007.

POLIN, R. A. The "ins and outs" of neonatal sepsis. **J Pediatr**, v.143, p.3-4, 2003.

POLIN, R. A. Systemic infection and brain injury in the preterm infant. **J Pediatr** (Rio J), v.84, n.3, p. 188-191, 2008.

POURCYROUS, M.; BADA, H. S.; KORONES, S. B.; BASELSKI, V.; WONG, S. P. Significance of serial C-Reactive Protein responses in neonatal infection and other disorders. **Pediatrics**, v.92, n.3, p.431-435, 1993.

PRIGENZI, M. L. H.; TRINDADE, C. E. P.; RUGOLO, L. M. S. S.; SILVEIRA, L. V. A. Fatores de risco associados à mortalidade de recém-nascidos de muito baixo peso na cidade de Botucatu, São Paulo, no período 1995-2000. **Rev Bras Saúde MaternInfant**, v.8, n.1, p.93-101, 2008.

PROCIANOY, R. S.; GUINSBURG, R. Avanços no manejo do recém-nascido prematuro extremo. **J Pediatr** (Rio J), v.81, Supl.1, p. S1-S2, 2005.

PUOPOLO, K. M. Bacterial and Fungal Infection. In: CLOHERTY, J. P.; EICHENWALD, E. C.; STARK, A. R. **Manual of Neonatal Care**. 6ª ed. Philadelphia: Lippincott, 2008. p.274-300.

REDE NACIONAL DE PESQUISAS NEONATAIS. **Base de dados HC-UFPR**. Rio de Janeiro, 2008-2010. Disponível em: <www.redeneoanatal.fiocruz.br>. Acesso em: 27 set. 2011.

RIBEIRO, A. M.; CARMO, F. L. M.; SANTOS, T. M. S. A. Seps neonatal. In: MARANHÃO, A. G. K.; SILVA, A. C.; MACIEL, J. A. P.; DINIZ, R. L. P.; GRISI, S. J. F. E.; OKAY, Y. (Coord.). **Livro da criança**: manual de protocolos clínicos na hospitalização. São Paulo: Atheneu, 2009. p.72-76.

RIOS, C. S.; BEREZIN, E. N.; GARCIA, R. C. Seps neonatal. In: RODRIGUES, F. P. M.; MAGALHÃES, M. (Coord.). **Normas e condutas em neonatologia**: Serviço de Neonatologia do Departamento de Pediatria da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. São Paulo: Atheneu, 2008. p.163-172.

RODWELL, R. L.; LESLIE, A. L.; TUDEHOPE, D. I. Early diagnosis of neonatal sepsis using a hematologic scoring system. **J Pediatr**, v.112, n.5, p.761-767, 1988.

RØNNESTAD, A.; ABRAHAMSEN, T. G.; MEDBØ, S.; REIGSTAD, H.; LOSSIUS, K.; KAARESEN, P. I.; ENGELUND, I. E.; IRGENS, L. M.; MARKESTAD, T. Septicemia in the first week of life in a Norwegian national cohort of extremely premature infants. **Pediatrics**, v.115, n.3, p.e262-268, 2005.

RUGOLO, L. M. S. S. Infecções adquiridas. In: RUGOLO, L. M. S. S. (Ed.). **Manual de neonatologia**. 2.ed. rev. e ampl. Rio de Janeiro: Revinter, 2000. p.221-6.

SCHELONKA, R. L.; FREIJ, B. J.; McCracken JR., G. H. Bacterial and fungal infections. In: MacDONALD, M. G.; MULLETT, M. D.; SESHIA, M. M. (Ed.). **Avery's neonatology: pathophysiology and management of newborn**. 6ª ed. Philadelphia (USA): Lippincott Williams and Wilkins, 2006. p.1235-1273.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE. **Manual de atendimento ao recém-nascido de risco**. Curitiba: SESA, 2004.

SELIMOVIC, A.; SKOKIC, F.; BAZARDZANOVIC, M.; SELIMOVIC, Z. The predictive score for early-onset neonatal sepsis. **Turk J Pediatr**, v.52, n.2, p.139-144, 2010.

SEPSE e meningite neonatal. In: ANACONNA, Fabio; GIRIBELA, Flávio; KONSTANTYNER, Tulio. **Terapêutica em pediatria**. Barueri, SP: Manole, 2010. p.51-56.

SILVA, O.; OHLSSON, A.; KENYON, C. Accuracy of leucocyte in dicesand c-reative protein for diagnosis of neonatal sepsis: a critical review. **Pediatr Infect Dis J**, v.14, p.362-366, 1995.

SILVEIRA, R. C.; PROCIANOY, R. S.; DILL, J. C.; COSTA, C. S. Sepse neonatal como fator de risco para leucomaláciaperiventricular em pré-termos de muito baixo peso. **J Pediatr** (Rio J.), v.84, n.3, p.211-216, 2008.

SILVERMAN, W. A. Incubator-Baby Side Shows. **Pediatrics**, v.64, n.2, p.127-141, 1979.

SOUZA, D. C.; OLIVEIRA, C. F. Infecçioso. In: GILIO, A. D. (Coord.). **Manual de normas terapia intensiva pediátrica**. 2.ed. São Paulo: Savier, 2009. p.603-611.

SOUZA, R. L. **Avaliação de dano de DNA no prognóstico de sepse neonatal**. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2009.

STOOL, B. J. Infecções perinatais. In: BEHRMAN, R. E.; JENSON, H. B.; KLIEGMAN, R. **Nelson: tratado de pediatria**. 18.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009. p.794-811. (Tradução: Nelson: Textbook of Pediatrics – 2007).

STOLL, B. J.; HANSEN, N.; FANAROFF, A. A.; WRIGHT, L. L.; CARLO, W. A.; EHRENKRANZ, R. A.; LEMONS, J. A.; DONOVAN, E. F.; STARK, A. R.; TYSON, J. E.; OH, W.; BAUER, C. R.; KORONES, S. B.; SHANKARAN, S.; LAPTOOK, A. R.; STEVENSON, D. K.; PAPILE, L. A.; POOLE, W. K. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. **Pediatrics**, v.110, n.2, p.285-291, 2002.

TILLET, W. S.; FRANCIS, T. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumococcus. **J Exp Med**, v.52, n.4, p.561-71, 1930.

TURNER, D.; HAMMERMAN, C.; RUDENSKY, B.; SCHLESINGER, Y.; SCHIMMEL, M. S. The role of procalcitonin as a predictor of nosocomial sepsis in preterm infants. **Acta Pædiatr**, v.95, n.12, p.1571-1576, 2006.

TURNER, M. A.; POWER, S.; EMMERSON, A. J. Gestacional age and the C-reactive protein response. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v.89, n.3, p.272-273, 2004.

UCAR, B.; YILDIZ, B.; AKSIT, M. A.; YARAR, C.; COLAK, O.; AKBAY, Y.; COLAK, E. Serum Amyloid A, Procalcitonin, Tumor Necrosis Factor- α , and Interleukin-1 β Levels in Neonatal Late-Onset Sepsis. **Mediators Inflamm**, v.2008, 2008.

van ROSSUM, A. M.; WULKAN, R. W.; OUDESLUYS-MURPHY, A. M. Procalcitonin as an early marker of infection in neonates and children. **Lancet Infect Dis**, v.4, n.10, p.620-630, 2004.

VARSHA, R. U.; SIKKA, M.; FARIDI, M. M.; MADAN, N. Validity of hematologic parameters in identification of early and late onset neonatal infection. **Indian J Pathol Microbiol**, v.46, n.4, p.565-568, 2003.

VAZ, F. A. C.; CECCON, M. E. J.; DINÍZ, E. M. A.; VALDETARO, F. Indicadores imunológicos (IgM e proteína C-reativa) nas infecções neonatais. **Rev Ass Med Brasil**, v.44, n.3, p.185-195, 1998.

VENKATESH, M. P.; ADAMS, K. M.; WEISMAN, L. E. Infection in the Neonate. In: GARDNER, C.; ENZMAN-HINES, H. **Merenstein & Gardner's Handbook of Neonatal Intensive Care**. 7.ed. Missouri: Mosby Elsevier, 2011. p.553-580.

VERBOON-MACIOLEK, M. A.; THIJSSEN, S. F.; HEMELS, M. A.; MENSES, M.; VAN LOON, A. M.; KREDIET, T. G.; GERARDS, L. J.; FLEER, A.; VOORBIJ, H. A.; RIJKERS, G. T. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. **Pediatr Res**, v.59, n.3, p.457-461, 2006.

VERGNANO, S.; SHARLAND, M.; KAZEMBE, P.; MWANSAMBO, C.; HEATH, P. T. Neonatal sepsis: an international perspective. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed**, v.90, p.F220-F224, 2005.

VIEIRA, A. A. Sepse no período neonatal. In: MOREIRA, M. E. L.; LOPES, J. M. A.; CARVALHO, M. **O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar**. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2004. p.265-289.

VIEIRA, A. A. Marcadores laboratoriais da sepse neonatal. In: ALVES FILHO, N.; TRINDADE, O. **Avanços em perinatologia**. Rio de Janeiro: MEDSI; Guanabara Koogan, 2005. p.67-77.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. **WHO Library Cataloguing-in-Publication Data**, 2006.

YADAV, A. K.; WILSON, C. G.; PRASAD, P. L.; MENON, P. K. Polymerase chain reaction in rapid diagnosis of neonatal sepsis. **Indian Pediatr**, v.42, n.7, p.681-685, 2005.

ZAKI, M. EL-S.; EL-SAYED, H. Evaluation of microbiologic and hematologic parameters and E-selectin as early predictors for outcome of neonatal sepsis. **Arch Pathol Lab Med**, v.133, n.8, p.1291-1296, 2009.

ZAVARIZ, S. M. R.; LEITE, C. E.; PIRES, M. G. S.; DE OLIVEIRA, J. R.; NUNES, F. B. Marcadores laboratoriais do choque séptico. **Scimed**, v.16, n.1, p.20-37, jan./mar. 2006.

APÊNDICES

APÊNDICE 1
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto:

"UTILIZAÇÃO DA PROTEÍNA "C" REATIVA COMO MARCADOR PRECOCE DE SEPSE EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS NA UTI-NEONATAL DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR".

Investigador: Dr. Carlos Alberto Fernandes Baltar

Local da Pesquisa: UTI-Neonatal do Hospital de Clínicas da UFPR

**Endereço e telefone: Hospital de Clínicas / UFPR – Prédio da Maternidade
3º andar – Serviço de Neonatologia
Tels.: 3360-1825 (UTI-Neo HC/UFPR)
8862-0088 (celular)**

PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PACIENTE E DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO

Seu filho(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa, coordenada por um profissional de saúde agora denominado pesquisador. Para poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção. Ele pode conter palavras que você não entende. Por favor peça aos responsáveis pelo estudo para explicar qualquer palavra ou procedimento que você não entenda claramente.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre a pesquisa e, se assinado, dará a sua permissão para participar no estudo. O documento descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e eventuais riscos ou desconfortos, caso queira participar. Você só deve participar do estudo se você quiser. Você pode se recusar a participar ou se retirar deste estudo a qualquer momento.

INTRODUÇÃO

Os recém-nascidos, particularmente, os prematuros, estão sujeitos a desenvolver quadros de infecção, chamados de sepses neonatal. Estes quadros são muito comuns, graves, se apresentam de forma inespecífica e evoluem de forma rápida. Estes quadros de infecção são umas das principais causas de prolongamento de internação, complicações durante a internação e mesmo óbitos. Por isto os quadros de sepses neonatal são uma grande preocupação para todas as equipes médicas que lidam com recém-nascidos.

PROPÓSITO DO ESTUDO

Neste estudo estamos avaliando a importância, nos recém-nascidos prematuros, de um exame complementar que se chama dosagem de proteína "C" reativa. A importância deste exame em adultos e crianças maiores já está bem estudada no sentido de indicar, com bastante segurança, um quadro infeccioso ainda bem no início, o que aumenta as chances de sucesso com o tratamento específico (antibióticos). Porém nos recém-nascidos prematuros o valor deste exame ainda não está bem estabelecido.

SELEÇÃO

Serão selecionados e convidados através deste **TERMO DE CONSENTIMENTO**, todos os recém-nascidos prematuros internados na UTI-Neonatal do Hospital de Clínicas/UFPR que apresentem quadro clínico suspeito de infecção (sepses neonatal).

Serão excluídos da análise do estudo os pacientes que apresentarem outras patologias (doenças) que possam se confundir com um quadro de infecção, no momento em que foram coletados os exames.

PROCEDIMENTOS

Neste estudo serão analisados os resultados dos exames laboratoriais coletados e a evolução clínica dos recém-nascidos que apresentarem quadro clínico de suspeita de infecção. Os exames que serão coletados, serão os que já fazem parte da rotina de Serviço de Neonatologia do HC/UFPR, ou seja, os exames que são de praxe.

A evolução clínica será analisada através do acompanhamento clínico diário feito pelos médicos do Serviço de Neonatologia e os dados anotados em uma planilha computadorizada que será anexada ao prontuário do paciente.

Cumpra ainda esclarecer que:

- ↪ O estudo não tem por objetivo propor qualquer tipo de intervenção e/ou qualquer tipo de terapêutica (tratamento). Estas decisões permanecerão a cargo do Corpo Clínico (médicos) do Serviço de Neonatologia HC/UFPR;
- ↪ O estudo irá analisar apenas os resultados de exames laboratoriais que tenham sido colhidos por indicação do Corpo Clínico (médicos). Não serão coletados exames e/ou realizados procedimentos além do que está previsto na Rotina do Serviço que possam vir a trazer danos, incômodo ou prejuízos aos pacientes.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA:

Sua decisão em participar deste estudo é voluntária. Você pode decidir não participar no estudo. Uma vez que você decidiu participar do estudo, você pode retirar seu consentimento e participação a qualquer momento. Se você decidir não continuar no estudo e retirar sua participação, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual você tem direito.

CUSTOS

Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO

Sua participação é voluntária, portanto você não será pago por sua participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS:

O Investigador responsável pelo estudo e equipe irão coletar informações sobre seu filho (a). Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados coletados serão usados para a avaliação do estudo, membros das Autoridades de Saúde ou do Comitê de Ética, podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Porém, a identidade dele(a) não será revelada em qualquer circunstância.

Você tem direito de acesso aos dados dele(a). Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS

Se você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigador do estudo ou sua equipe (**Dr. Carlos Baltar – tels.: 3360-1825 e 8862-0088**). Se você tiver dúvidas sobre seus direitos como responsável por um paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pelo telefone: 3360-1896. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para o mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO DO RESPONSÁVEL PELO PACIENTE:

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper a participação de meu filho(a) a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito

Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas.

Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

Curitiba, de de 2008.

Paciente: Rn de _____ (_____)

Responsável: _____
(NOME) (ASSINATURA)

Pesquisador : Dr. Carlos Alberto Baltar _____
(ASSINATURA)

APÊNDICE2
INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

NOME: Rn de: _____ PRONTUÁRIO: _____

SEXO: _____ IDADE GESTA: _____ PESO NASC.: _____ D. NASC: ____/____/____

IDADE MÃE: _____ GESTA: _____ PARA: _____ ABORTO: _____ CESÁREA: _____ P. VAGINAL: _____

PRE NATAL: _____ N.º CONST.: _____ DOENÇA MÃE: _____

TIPO DE PARTO: _____ APGAR 1': _____ APGAR 5: _____ APGAR 10': _____

TIPO DE SESPSE: _____ IDADE RN: _____ DV NO MOMENTO DA SUSPEITA SEPSE IG CORRI: _____

DADOS CLÍNICOS MATERNOS			
TBR:	TPP	LA FÉTIDO	ITU
LEUCORREIA	CORIOAMN.	FEBRE	
DADOS CLÍNICOS DO RECÉM-NASCIDO			
	MOMENTO DA SUPEITA	24 a 48 HORAS APÓS SUSPEITA	
Distermias			
Q respiratório			
Q. gastro			
Q. cardio			
Q. neuro			
Sangramento			
Ava. Subjetiva			
S. Rodwell			
PCR			
HMC			
LCR			
URC			
Eco cerebral			
Dias cat. Umb			
Dias Flebo			
Dias VMI			
Dias D. Tórax			
Atb anterior			
Dias jejum			
PCA ?			
ROP ?			
BDP ?			
Cirurgia?			
Dias PICC			
Iniciou atb?			

CATEGORIAS CLÍNICAS PARA O DIAGNÓSTICO DE SEPSE NEONATAL

INSTABILIDADE TÉRMICA	Hipotermia (Tax < 36°C) ou hipertermia (Tax > 37,5°C) por duas vezes em 24h.
QUADRO RESPIRATÓRIO	Apnéias repetidas (> 2 em 24 h), bradipnéia (FR < 30 irpm), taquipnéia (FR > 60 irpm), retrações costais e subcostais, batimento de asa de nariz, cianose, aumento da necessidade de oxigênio e dos parâmetros do respirador em RN previamente estável.
QUADRO NEUROLÓGICO	Hipotonia, convulsões.
QUADRO COMPORTAMENTAL	Irritabilidade, letargia.
QUADRO GASTROINTESTINAL	Distensão abdominal, vômitos, resíduo gástrico, recusa da sucção em RN que sugavam previamente sem problemas, icterícia sem causa definida e com predomínio da fração direta da bilirrubina.
QUADRO CARDIOVASCULAR	Palidez cutânea, pele fria e sudoreica, hipotensão (PA < 30mmHg ou necessidade do uso de aminas para mantê-la acima deste nível), tempo de enchimento capilar lentificado (> 2 seg.).
SINAIS DE SANGRAMENTO	Quadro sugestivo de coagulação intravascular disseminada.
AValiação SUBJETIVA	RN não parece bem.

FONTE: Messer *et al.* (1996), Panero *et al.* (1997) e Vieira (2004)

FATORES DE RISCO MATERNOs RELACIONADOS A SEPSE NEONATAL

- Infecção do trato urinário (suspeita ou comprovada) que não tenha sido tratada adequadamente antes do início do trabalho de parto;
- Infecções do trato genital no período periparto;
- Sinais clínicos ou laboratoriais (anatomopatológico) de corioamnionite, como presença de líquido amniótico fétido, leucorreia, febre periparto ou hipotonia uterina;
- Herpes genital ou papilomavírus.

FONTE: Messer *et al.* (1996), Panero *et al.* (1997) e Vieira (2004)

ANEXOS

ANEXO 1
APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS DO
HC-UFPR



HOSPITAL DE CLÍNICAS
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CEP/HC/UFPR



10 Anos

Curitiba, 15 de agosto de 2007.

Ilmo (a) Sr. (a)
Carlos Alberto Fernandes Baltar
Nesta

Prezado Pesquisador:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "UTILIZAÇÃO DA PROTEÍNA C REATIVA COMO MARCADOR DE SEPSE EM RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS NA UTI-NEONATAL DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DA UFPR", foi analisado e aprovado com pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 31 de julho de 2007. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 1493.158/2007-07
REGISTRO CEP/HC: 0176.1.208.000-07

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 15 de abril de 2008.

Atenciosamente,

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

ANEXO 2
ROTINA DA UTI-NEONATAL

INFECÇÃO NO PERÍODO NEONATAL

O RN apresenta inúmeras condições que o predis põe à infecção. A rotura prolongada de membranas, especialmente quando associada à idade gestacional < 34 semanas ou peso de nascimento < 1500g; a corioamnionite ou outra infecção materna e a asfixia perinatal, são fatores de risco conhecidos para infecção neonatal de início precoce. Os procedimentos invasivos, especialmente os cateteres vasculares, a nutrição parenteral prolongada, a ventilação mecânica, a antibioticoterapia de amplo espectro e a hospitalização prolongada, representam fatores de risco para seps e nosocomial. Além destes fatores, o RN apresenta limitações imunológicas que tornam o processo infeccioso potencialmente fulminante e grave.

Indicações para triagem de infecção no RN:

- * amniorrexe prematura (BR sem trabalho de parto)
- * bolsa róta prolongada ≥ 18 horas
- * corioamnionite clínica (febre materna, LA fétido, leucocitose > 15 mil/mm³, dor uterina e taquicardia fetal)
- * infecção urinária materna ou outras infecções maternas
- * prematuridade sem causa definida, p.p. < 34 semanas
- * RN com clínica de infecção (desconforto respiratório precoce, apnéia, irregularidade respiratória, distensão abdominal, intolerância alimentar, instabilidade térmica e sucção débil).

Exames para triagem de infecção neonatal:

- * hemograma com contagem de plaquetas
- * contagem diferencial de leucócitos
- * proteína C reativa ou pró-calcitonina
- * hemocultura
- * parcial e cultura de urina
- * líquor (bioquímica e cultura) na presença de sinais sugestivos de comprometimento neurológico (irritabilidade, hipotividade, apnéia, convulsões) ou se escore hematológico ≥ 5.
- * radiografia de tórax, na presença de sinais de desconforto respiratório
- * anatomopatológico de placenta, na presença de fatores de risco perinatais para infecção.

SCORE HEMATOLOGICO

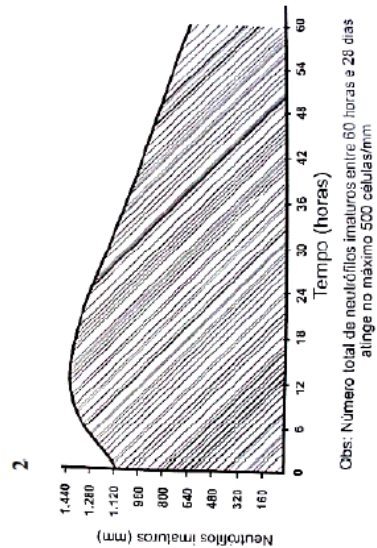
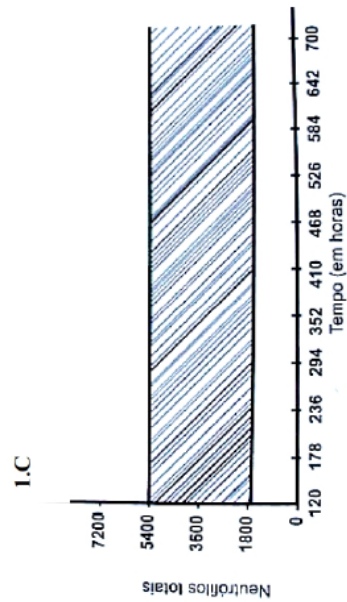
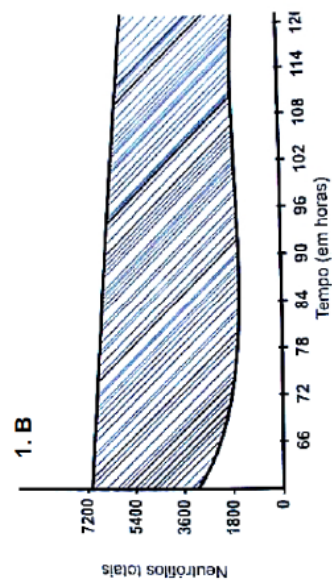
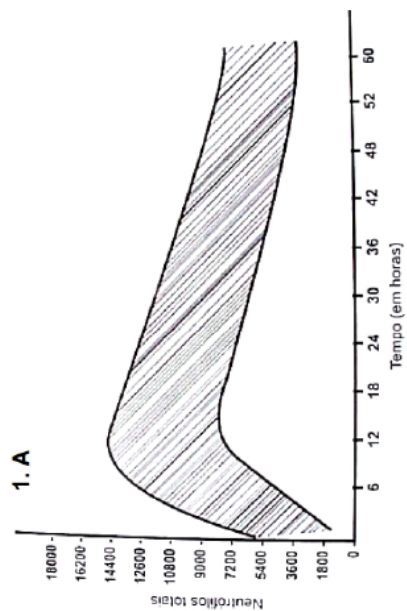
Devido às limitações dos exames específicos e inespecíficos para confirmação do diagnóstico de seps neonatal, a avaliação de alguns parâmetros em conjunto e de forma seriada mostrou-se útil para este fim. Por este motivo, preconiza-se a aplicação do Escore Hematológico de Rodwell (1988).

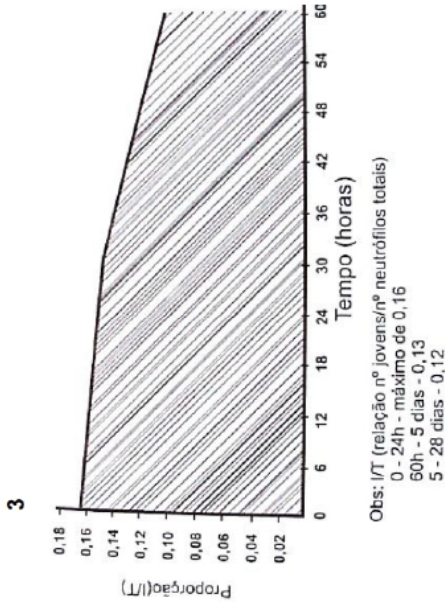
Após a obtenção dos dados do hemograma (colhido preferentemente após 12 a 24h de vida), verificar os índices abaixo e comparar o seu resultado de acordo com os gráficos correspondentes e se estiverem fora da faixa normal (acima ou abaixo da faixa preenchida) considerar como item pontuado. A somatória dos pontos resultará no escore hematológico de Rodwell.

CONTAGEM DE LEUCÓCITOS <24 h = <5.000 OU > 25.000 24 – 48 h = <5.000 OU > 30.000 > 48 h = <5.000 OU > 21.000	1
TOTAL DE PMN (% NEUTRÓFILOS X LEUC. TOTAL) 100 (Fig. 1A, 1B e 1C)	1
PMN IMATUROS (META + MIELO + BAST) X LEUC. TOTAL 100 (Fig. 2)	1
NEUTRÓFILOS IMATUROS (META + MIELO + BAST) NEUTRÓFILOS TOTAIS (IMATUROS + SEGMENTADOS) (Fig. 3)	1
NEUTRÓFILOS IMATUROS (MIELO + META + BAST) NEUTRÓFILOS MADUROS (EOSINO + SEGM) GT, VC, CD ≥ 3 + ≥ 3,0	1
PLAQUETAS < 150.000/mm ³	1

Uma pontuação ≥ 3 apresenta 96% de sensibilidade e 78% de especificidade para infecção; enquanto uma pontuação < 3 apresenta 99% de chance de não haver infecção. Esta avaliação é válida principalmente para as primeiras semanas de vida, não havendo estudos relevantes para os casos de seps muito tardia. Outros estudos questionam a validade do hemograma e da PCR no diagnóstico precoce da seps (resultados positivos, somente várias horas após o seu início).

De uma forma geral, os exames mais utilizados para auxiliar no diagnóstico de seps neonatal são o hemograma, a PCR (ou pró-calcitonina) e a hemocultura. Dada a especificidade relativamente baixa, eles têm um valor preditivo negativo melhor, ou seja se normais (escore < 3 e PCR < 5,0mg/dl), em duas avaliações separadas, é muito pouco provável que exista seps bacteriana. Os estudos da PCR em prematuros < 34 semanas, e em especial, os < 30 semanas são muito limitados. Estudo realizado no Serviço, analisando os casos de seps confirmada (hemocultura positiva), indicaram que 25% dos prematuros < 32 semanas apresentaram PCR < 0,5mg/dL.





AMNIOREXE PREMATURA, CORIOAMNIONITE E INFECÇÃO MATERNA

Amniorrexe prematura
A amniorrexe prematura é definida como a ocorrência de ruptura das membranas amnióticas antes do início do trabalho de parto, independente da idade gestacional.
Os fatores de risco maternos associados à amniorrexe prematura em idade gestacional inferior a 37 semanas são: parto prematuro prévio, sangramento em qualquer trimestre, incompetência istmo-cervical, gestação múltipla, polidâmnio e tabagismo materno.
A ruptura prematura das membranas é considerada um fator de risco para o aparecimento da infecção intra-amniótica, denominada de corioamnionite, porém esta também pode ocorrer com membranas íntegras.

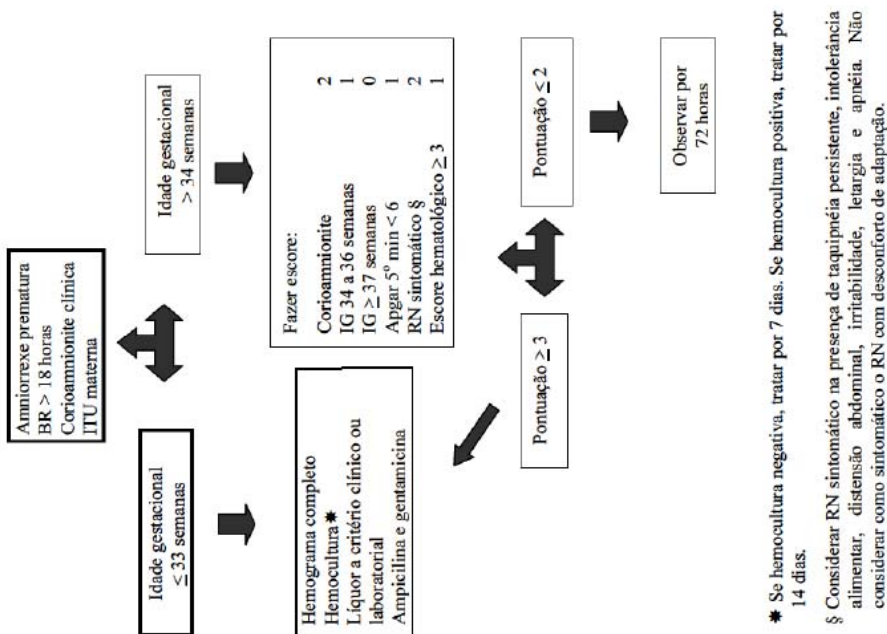
Corioamnionite
A infecção intra-amniótica (corioamnionite) ocorre, em média, em 3% das gestantes e é definida por uma infecção periparto que pode acometer o líquido amniótico, as membranas fetais, a placenta, o útero e o feto.
Na prática, o diagnóstico de corioamnionite baseia-se na presença de pelo menos 2 critérios maiores ou de 1 critério maior associado a 2 critérios menores:

Critérios Maiores	Critérios Menores
Febre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) inexplicável durante o parto	Cultura vaginal positiva para estreptococo do Grupo B
Ruptura de membranas prolongada (≥ 18 a 24 horas)	Líquido amniótico fétido
	Taquicardia fetal ($\text{BCF} \geq 160$ bpm)
Leucocitose materna ($\geq 15.000/\text{mm}^3$)	Taquicardia materna ($\text{FC} \geq 120\text{bpm}$)
	Dor uterina

A terapêutica materna com ampicilina e gentamicina (ou amoxicilina + eritromicina) está indicada ($\text{IG} < 32$ semanas e tratamento obstétrico conservador) e a associação de clindamicina ou metronidazol a este esquema deve ser considerada na suspeita de infecção por anaeróbios ou em gestantes submetidas à cesárea.

[116]

CONDUTA NO RECÉM-NASCIDO



INDICAÇÃO DE ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA:

Nos RN com indicação de antibioticoterapia, iniciar ampicilina e gentamicina.

- Amniorrexe prematura
 - Amniorrexe > 18 horas
 - Corioamnionite clínica
 - ITU materna
 - Outras infecções maternas
 - Prematuridade sem causa definida
 - Suspeita clínica de infecção
 - Prematuridade < 34 semanas, com SDR, independente do escore de Rodwell
 - Prematuro 24-26 semanas ou ≤ 1000g, independente da presença de sinais e sintomas e do escore hematológico.
 - Mãe em uso de antibiótico.
- ver fluxograma
- + Escore de Rodwell ≥ 3.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodwell, RL; Leslie, AL; Tudehope, D. J. *Pediatr.*; 112: 761-767, 1988.
2. Barton, LB; Hodgman, JE; Pavlova, Z. *Pediatrics*; 103: 446-451, 1999.
3. Almeida, MFB. In: Rugolo, Ligia. *Manual de Neonatologia*, 2ed., 2000.
4. Singhal et al. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 50: 158-163, 1996
5. Rubin et al. *Pediatrics*. 2002; 110:e42.
6. Romero et al. *Semin. Neonatol.* 2002; 7: 259-74.
7. Kilbridge et al. *Pediatrics* 2002; 111:e504.
8. Mercer et al. *Sem. Perinatol.* 2003; 27: 217
9. Jackson et al. *Pediatrics*, 2004; 113: 1173
10. Mishra et al. *ADC Ed. Fetal*. 2006; 91: F208
11. *Hengst Adv Neo Care*, 2003;3:3
12. *Gray Early Hum Dev.*, 2007; 83: 157
13. *Short Adv Neo Care*, 2004; 4: 141
14. *Ng ADC Ed. Fetal*. 2004; 89: F229
15. *Ng Fetal Maternal Med Rev.*, 2007; 18: 153
16. *Vanhatalo & Lauronen Sem Fetal Neo Med.*, 2006; 11: 464
17. *Vergnano et al. ADC Ed. Fetal*, 2005; 90: F220.

[117]

SEPSE NEONATAL

EPIDEMIOLOGIA

A seps neonatal é uma complicação grave e frequente, principalmente em prematuros de muito baixo peso, podendo ocorrer em mais de 30% dos RN admitidos em unidades de terapia intensiva. A mortalidade da seps neonatal varia de 10 a 50%.

A meningite neonatal ocorre em 15 a 25% dos RN sépticos, sendo mais frequente em prematuros de muito baixo peso e na forma tardia de infecção por estreptococo do grupo B, cuja principal manifestação é a meningite.

CLASSIFICAÇÃO

A seps neonatal pode ser subdividida em 3 categorias distintas:

- * precoce – ocorre nos primeiros 3 dias de vida e caracteriza-se, em geral, por uma infecção multissistêmica grave, frequentemente com pneumonia (DR), adquirida por transmissão vertical, que evolui para óbito em 15 a 50% dos casos;
- * tardia – ocorre após o 3º dia de vida, em geral na 2ª semana e caracteriza-se por uma doença lentamente progressiva, adquirida por via vertical ou no ambiente pós-natal, frequentemente com infecção focal, sendo a meningite uma manifestação comum e com mortalidade de 10 a 15%;
- * muito tardia – ocorre após o 30º dia de vida e afeta prematuros de extremo baixo peso, internados em cuidados intensivos e submetidos a procedimentos invasivos.

FATORES DE RISCO

O principal fator de risco para infecção nosocomial é o peso de nascimento. RN de baixo peso estão predispostos a infecção por muitas razões, mas principalmente em decorrência da sua deficiência imunológica e do uso de sistemas de suporte de vida que quebram suas barreiras de defesa normais. São considerados fatores de risco para infecção:

- * cateteres vasculares, cirurgia abdominal, ventilação mecânica
- * nutrição parenteral total (principalmente por cateter central)
- * antibioticoterapia prolongada de largo espectro
- * jejum prolongado
- * lesão de pele e uso de anti-ácidos

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os sinais e sintomas de seps no RN são muitas vezes sutis e inespecíficos. Instabilidade térmica (hiper ou hipotermia), esforço respiratório, apnéia, taquicardia, letargia, vômitos, distensão abdominal, dificuldade de sucção e icterícia (inicialmente com predomínio de bilirrubina indireta) e má perfusão periférica são manifestações comuns. Hepato-esplenomegalia, icterícia com predomínio de bilirrubina direta, esclerodema, petéquias e convulsões podem ser sinais mais tardios e, em geral, traduzem um mau prognóstico.

DIAGNÓSTICO

Exames específicos – visam confirmar o diagnóstico, pelo isolamento do agente em sangue, líquido, urina ou outros fluidos/técidos corporais. Devem ser obtidos preferencialmente antes do início da antibioticoterapia.

- * hemocultura – colher amostra de sangue periférico (no mínimo 1,0 ml ou de acordo com o fabricante do meio de transporte), após rigorosa assepsia com clorhexedina, por 30 segundos, aguardando mais 30 segundos para realizar a punção. Caso o RN apresente cateter vascular, coletar uma amostra também do cateter (se identificar a mesma bactéria o cateter foi o local de entrada).
- * líquor – deve ser enviado para análise citológica, bioquímica e para cultura. Se o paciente estiver muito instável, a coleta do líquor pode ser feita após o início do tratamento, assim que se consiga estabilizar o paciente.
- * urocultura – deve sempre ser obtida na seps tardia e colhida de maneira estéril, por cateterismo vesical ou por punção suprapúbica. A urocultura pode ser positiva em RN sépticos, mesmo na ausência de infecção primária do trato urinário.
- * secreção traqueal – de interpretação duvidosa, obtida em RN intubados com diagnóstico de pneumonia ou quando a quantidade e o aspecto da secreção tenha alterações substanciais. O resultado positivo da cultura de secreção traqueal deve ser analisado com cautela, pois pode apenas orientar quanto ao padrão de colonização do RN (tubo e vias aéreas). Quando colhida nas primeiras 12 horas de vida, pode auxiliar no diagnóstico etiológico da pneumonia congênita. É importante a contagem de colônias e a bacterioscopia corada por Gram para identificar leucócitos e bactérias intracelulares.

Exames inespecíficos:

- * contagem total e diferencial de leucócitos (score de Rodwell).
- * contagem de plaquetas.
- * proteína C reativa ou mais recentemente a procalcitonina – reagente de fase aguda que se eleva com 6-12 horas de infecção, atinge um pico máximo em 2-3 dias e retorna ao normal 5 a 10 dias após o tratamento adequado. Consideram-se os valores > 5mg/dl (ou > 10 mg/dl) como sugestivos de infecção. Um resultado negativo, especialmente com 24 horas de evolução clínica, praticamente descarta a hipótese de infecção bacteriana (exceto em RNPE).

TRATAMENTO

1. Medidas gerais:

- * suporte ventilatório, mantendo pH e gases normais, Hb > 12g/dl
- * controle térmico, hidro-eletrolítico, metabólico e ácido-básico

[118]

- * manutenção da pressão arterial, pulso e perfusão periférica (< 2 segundos) mediante uso de expansores de volume (aliquotas de 10 ml/kg a cada 15 minutos) e aminas vasoativas (dopamina e/ou dobutamina)

- * suporte nutricional

2. Antibiototerapia empírica, que deve ser mantida por 10 a 14 dias.

3. Antibiototerapia específica, quando houver o isolamento do microorganismo na hemocultura e de acordo com o antibiograma. Nestes casos, manter antibiototerapia por pelo menos 14 dias.

ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA

Uma vez que o diagnóstico de seps neonatal tenha sido suspeito ou comprovado, deve-se obter culturas apropriadas e (sangue, líquido, urina) antes de instituir a antibioterapia. A escolha do(s) agente(s) antimicrobiano(s) dependerá do agente etiológico provável, da susceptibilidade dos germes recentemente isolados na unidade, da necessidade de tratamento extensivo ao SNC, da função renal e hepática do RN. Fatores que auxiliam na suspeita do agente etiológico provável incluem: idade de início da infecção, peso de nascimento, exposição a patógenos perinatais ou nosocomiais, presença de cateteres, drenos, tubo endotraqueal e da identificação de focos específicos de infecção (meningite, enterocolite necrosante, tromboflebite, etc.).

1. Seps de início precoce:

- * *Streptococcus* do Grupo B (*Streptococcus agalactiae*), *Listeria* e gram negativos (*E. coli*, principalmente);
- * Antibioterapia: ampicilina + aminoglicosídeo (preferencialmente gentamicina ou, alternativamente, amicacina). Se houver meningite utilizar a associação de cefalosporina de 3^o ou 4^o geração + Ampicilina.

2. Seps de início tardio:

Tem epidemiologia heterogênea e pode ter origem materna, na comunidade ou hospitalar. A antibioterapia empírica tem, portanto, maior espectro.

- * RN PREVIAMENTE SAUDÁVEL QUE JÁ HAVIA RECEBIDO ALTA HOSPITALAR:
 - * *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*: ampicilina + aminoglicosídeo ou, se sinais de meningite: ampicilina + cefotaxima
 - Exceção: se houver forte suspeita de infecção estafilocócica iniciar oxacilina + aminoglicosídeo
- * RN HOSPITALIZADO QUE RECEBEU ANTIBIOTICOTERAPIA ANTERIORMENTE:
 - * *Stafilococcus coagulase positivo* (*S. aureus*) ou negativos (*S. epidermidis*), Gram negativos resistentes a aminoglicosídeos, organismos oportunistas (*Pseudomonas*, *Serratia*), fungos e enterococos.

UTI NEONATAL DO HCUFPR – 2007

UTI NEONATAL DO HCUFPR - 2007

- * RN com cateter vascular central: piperacilina e tazobactam (+ teicoplanina, se hemocultura com cocos gram + ou ausência de resposta após 48 horas).

- * RN com comprometimento de SNC: cefepime + vancomicina

- * RN com pneumonia: piperacilina + tazobactam

- * RN com enterocolite necrosante: ampicilina + amicacina (piperacilina + tazobactam, se uso recente de ampicilina e gentamicina) e clindamicina ou metronidazol (este por 5 dias, exceto se houver peritonite ou perfuração intestinal).

- * RN com lesão de pele: oxacilina ou teicoplanina.

Observação: O uso empírico da cefalosporina de 3^o ou de 4^o geração, de modo rotineiro, não é recomendado pelo risco de selecionar rapidamente espécies de *Enterobacter*, *Serratia* e *Klebsiella* multiresistentes (ESBL).

A seps por *Cândida* (albicans e não albicans) é cada vez mais descrita como causa de seps nosocomial, especialmente em prematuros extremos submetidos a antibioterapia de amplo espectro, NPT por cateter central, ventilação mecânica ou cirurgia abdominal. Suspeitar sempre nos casos de seps que não melhora com esquema de antibiótico empírico, associado à plaquetopenia persistente. A presença de leveduras na urina, coletada por sondagem ou punção vesical, pode tornar o uso de fluconazol ou anfotericina B mais correto, pois, esta última, trata-se de droga muito nefrotóxica. Tendo em vista a morbilidade da *Candidemia* neonatal, recomenda-se nos RNPTs, com os fatores de risco acima o uso profilático de fluconazol EV ou oral.

ANTIBIOTICOTERAPIA ESPECÍFICA

Uma vez que o resultado das culturas e do antibiograma estejam disponíveis, devem ser realizadas as modificações adequadas do esquema terapêutico:

- * *Streptococcus* do Grupo B: manter apenas ampicilina ou penicilina;
- * *Listeria*: manter apenas ampicilina na dose de 200 mg/kg/dia;
- * *Enterococcus*: manter apenas ampicilina;
- * *Staphylococcus epidermidis* e *aureus* MRSA: teicoplanina ou vancomicina (se meningite). Tratar por um mínimo de 14 dias. Frequentemente é necessário remover cateteres venosos centrais ou outros corpos estranhos (válvulas) para retirar a fonte deste microorganismo. Uma alternativa para manter o cateter é tratar o RN através do cateter, reavaliando sua permanência após 48 horas;
- * *Pseudomonas*: pode ser suspeitada na presença de uma lesão papular violácea característica que evolui com necrose central. RN que receberam antibioterapia de amplo espectro e que foram expostos a materiais com reservatórios de água (respiradores, umidificadores) são particularmente suscetíveis. Embora a *Pseudomonas* seja um agente etiológico mais comum

- * na sepse tardia (de origem hospitalar), esta pode também ser um agente em sepse de início precoce, por transmissão vertical: ceftazidima + ampicilina;
- * Gram negativos ESBL: meropenem;
- * Stafilococo aureus maticilino sensível: oxacilina

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mishra et al. ADC Ed. Fetal, 2006; 91: F208
2. Hengst Adv Neo Care, 2003;3:3
3. Gray Early Hum Dev., 2007; 83: 157
4. Short Adv Neo Care, 2004; 4: 141
5. Ng ADC Ed. Fetal, 2004; 89: F229
6. Ng Fetal Maternal Med Rev., 2007; 18: 153
7. Vanhatalo & Lauronen Sem Fetal Neo Med., 2006; 11: 464
8. Vergnano et al. ADC Ed. Fetal, 2005; 90: F220.
9. Makhoul et al. Acta Pediatr. 2006; 95: 1218.

INFECÇÕES NOSOCOMIAIS

As infecções nosocomiais são aquelas adquiridas no meio hospitalar. Seu diagnóstico é mais comum após a 1ª semana de vida, porém podem manifestar-se mais precocemente.

Os locais onde mais frequentemente ocorrem infecção são a corrente sanguínea (25% dos casos), pulmões, sistema gastrointestinal, olhos, ouvidos, nariz e orofaringe. Em 73% dos casos, as infecções devem-se a bactérias Gram positivas (em 55% estafilococos coagulase negativo).

Hemocultura Positiva: qual seu significado?

As infecções da circulação sanguínea com ou sem foco conhecido são as mais frequentes na UTI Neonatal. A bacteremia é detectada pela hemocultura, sendo necessário esclarecer se o germe isolado não representa contaminação, principalmente a partir da pele. Neste sentido, é fundamental a utilização de técnica adequada para coleta de sangue (uso de clorhexedine como antisséptico e coleta de duas hemoculturas), bem como, é útil conhecer quais organismos são considerados da flora normal da pele, que podem representar uma contaminação da hemocultura, e quais são considerados patogênicos e que representam bacteremias reais.

Espécies Comensais (Normais)	Espécies Patogênicas
<i>Staphylococcus aureus</i>	Estreptococos dos grupos A, B e D
Estafilococos coagulase negativos (<i>Staphylococcus epidermidis</i>)	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Estreptococos viridans	<i>Listeria monocytogenes</i>
Bastonetes gram-positivos (exceto <i>Listeria</i> sp)	<i>Haemophilus influenzae</i>
Cocos gram-negativos (exceto <i>Neisseria meningitidis</i> e <i>Neisseria gonorrhoeae</i>)	Outros bastonetes gram-negativos
Anaeróbios gram-positivos	

Entretanto, o isolamento na hemocultura de um germe que pode estar normalmente presente na pele do RN, não descarta a possibilidade de infecção sistêmica por este agente. Exemplo desta situação é que na maioria das UTI neonatais o agente mais comum de sepse nosocomial é o Estafilococo não produtor de coagulase. Assim, diante de uma hemocultura positiva para um germe comensal, deve-se considerar o diagnóstico de bacteremia verdadeira e instituir antibioticoterapia, de acordo com os seguintes critérios:

[120]

MENINGITE NEONATAL

SUSPEITA CLÍNICA

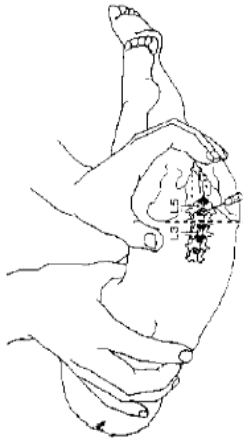
A clínica do RN é inespecífica, lembrando mais quadro septicêmico ou de alterações metabólicas. Os sinais mais comuns são: febre, hipotividade/irritabilidade, apnéia e convulsão. Em toda suspeita de sepsé clínica, realizar punção lombar.

INDICAÇÕES DE PUNÇÃO LOMBAR:

- 1. sinais clínicos de sepsé;
- 2. triagem de infecção positiva (escore Rodwell ≥ 3 e sinais clínicos de sepsé);
- 3. hemograma compatível com sepsé (escore de Rodwell ≥ 5);
- 4. hemocultura positiva.

CONTRA-INDICAÇÕES DE PUNÇÃO LOMBAR

Sinal de localização neurológica; instabilidade cardiorespiratória e hemorragia intraventricular recente. Se isto ocorrer, iniciar a terapêutica e puncionar quando houver estabilidade clínica ou RN intubado.



OBSERVAÇÕES:

- 1. A punção lombar deve ser realizada com agulha específica (com bisel curto e mandril). Na sua ausência, utilizar escalpe n° 25.
- 2. O procedimento deve ser feito em berço aquecido e com assepsia local com clorhexedine, campos estéreis e uso de máscara.
- 3. Deve-se colher, neste momento, nova hemocultura (antes de modificar a associação antibiótica).

Pelo menos 1 dos 3 sintomas ou exame:

- 1. apnéia
- 2. bradicardia
- 3. instabilidade térmica
- 4. PCR > 0,5 mg/dL

associado a presença de um cateter intravascular introduzido antes do início dos sintomas e antibióticoterapia > 96 horas

Outro aspecto importante é o local da coleta da hemocultura. A hemocultura colhida de cateter, necessariamente não significa bacteremia verdadeira, podendo simplesmente refletir colonização do mesmo. A presença da mesma bactéria em duas hemoculturas periféricas do mesmo agente ou identificado pela hemocultura de cateter e outra de veia periférica, tornam o diagnóstico de sepsé bem provável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saiman, et al. J Pediatr Infect Dis. 2000; 19: 319-24.
2. Benjamin et al. Pediatrics, 2001; 107: 1272-6.
3. Karlowicz et al. J Pediatr Infect Dis. 2002; 21: 22-7.
4. Stoll et al. NEJM, 2002; 347: 240-7.
5. Hodge & Putis Arch Dis Child., 2002; 87:F21-4.
6. Buttery Arch Dis Child., 2002; 87:F25-8.
7. Nazemi et al. Pediatrics, 2003; 111: e269-74.
8. Heath et al. Arch Dis Child. 2003; 88: F173-8.
10. Mishra et al. ADC Ed. Fetal, 2006; 91: F208
11. Hengst Adv Neo Care, 2003; 3:3
12. Gray Early Hum Dev., 2007; 83: 157
13. Short Adv Neo Care, 2004; 4: 141
14. Ng ADC Ed. Fetal, 2004; 89: F229
15. Ng Fetal Maternal Med Rev., 2007; 18: 153
16. Vanhatalo & Launonen Sem Fetal Neo Med., 2006; 11: 464
17. Vergnano et al. ADC Ed. Fetal, 2005; 90: F220.

[121]

EXAMES COMPLEMENTARES

Hemocultura, cultura líquor (obrigatórios), exames de retina, ecografia cerebral (se possível, no dia da internação) e EEG se apresentar crise convulsiva.

ISOLAMENTO

Não necessita de isolamento respiratório durante o internamento.

TRATAMENTO E CUIDADOS GERAIS

- * jejum, restrição hídrica 60-80 ml/kg/dia nas primeiras 48 a 72 horas, ajustando de acordo com o balanço hídrico;
- * correção dos distúrbios eletrolíticos (hiponatremia);
- * cefotaxima - 50 mg/kg/dose EV, associado com ampicilina - 100 mg/kg/dose EV (ver intervalo de doses - Cap. Antibióticos). Modificar de acordo com o agente isolado na hemo ou cultura de LCR. Tempo de tratamento - 14-21 dias;
- * nos pacientes com drenagem ventricular é importante a participação da neurocirurgia. Recomenda-se: retirada imediata do dreno; antibióticoterapia com cefepime (ou vancomicina se for isolado S. aureus ou S. não produtor de coagulase).
- * fenobarbital, associado ou não com hidantal, se houver convulsão.

OBSERVAÇÕES - o uso de corticóide em meningite neonatal ainda não está definido. Aminoglicosídeos atravessam a barreira hematoquímica somente na 1ª semana de vida. A teicoplanina não atravessa adequadamente a barreira hematoquímica.

REPETIR A PUNÇÃO LOMBAR

- * 48-72 horas após o início do tratamento e antes da alta.
- * Se houver piora clínica ou algum outro fator, deve-se repetir a punção lombar quando necessário.

REPETIR ECOGRAFIA CEREBRAL

No 7º, 14º e 21º dia de internamento e após, mensal, até 6 meses.

RETORNO AMBULATORIAL

Em quinze dias na Neuropuericultura ou em outros ambulatorios conforme a evolução.

SEGUIMENTO

A audiometria por emissão oto-acústica e/ou potencial evocado auditivo (BERA) é importante para detectar e tratar a hipoacusia.

VALORES NORMAIS DO LCR

PRESSÃO	
RN	80-110 mm H ₂ O
LACTENTE	< 200 mmH ₂ O
GLICOSE	
RNPT	24-63 mg/dl (LCR:sangue = 55-105%)
RNT	44-128 mg/dl (LCR:sangue = 44-128%)
PROTEÍNA	
RNPT	65-150 mg/dl
RNT	20-170 mg/dl
LEUCÓCITOS	
RNPT	0-25 mm ³ (57% PMN)
RNT	0-22 mm ³ (61% PMN)

INTERPRETAÇÃO DO LCR COM ACIDENTE DE PUNÇÃO

1. calcular o número de leucócitos previsível no LCR =
hemácias no LCR x (leucometria)
Hemácias no sangue
2. razão O:P = leucócitos observados no LCR / leucócitos previsível no LCR
3. razão O:P ≤ 0,01 → ausência de meningite
4. leucócitos no LCR: hemácias no LCR ≤ 0,01 → ausência de meningite

[122]

SEPSE POR S. COAGULASE NEGATIVA PERSISTENTE

É definida como 3 ou mais hemoculturas positivas, colhidas com intervalo de pelo menos 48 horas, apesar do uso de antibiótico adequado (teicoplanina ou vancomicina).

Clinicamente os RN apresentam maior frequência de plaquetopenia persistente e presença de cateter intravascular.

Para o seu tratamento é essencial a remoção do cateter, e, se possível, não recoloca-lo enquanto a hemocultura permanecer positiva.

O esquema de antibiótico é realizado com a combinação de vancomicina e rifampicina. Geralmente há necessidade de uso mais prolongado do antibiótico, quando comparado aos casos de sepsé não persistente (22 dias x 7 dias).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Venkatesh et al. *Sem Pediatr Infect Dis*. 2006; 17: 120-7.
2. Kyashu et al. *Pediatrics*, 2006; 117: 340-8.

CANDIDEMIA NEONATAL

Na candidemia congênita, caracteristicamente ocorre a funisite típica, que pode ser diagnosticada pelo exame macroscópico da placenta. O hemograma apresenta hiperleucocitose ($> 50 \text{ mil/mm}^3$). Na história gestacional pesquisar o antecedente de leucorréia materna.

São fatores de risco para a candidemia neonatal a prematuridade, principalmente os prematuros extremos, presença de cateter venoso central, NPT, uso de antibiótico de largo espectro, jejum prolongado e a ventilação mecânica. Alguns trabalhos chamam a atenção para a sua associação com a sepsé por *Stafilococcus* não produtor de coagulase. Outros fatores de risco são o uso de bloqueador H2; cirurgia abdominal e a malformação congênita intestinal. A colonização prévia, geralmente gastrointestinal, pode ocorrer precedendo a candidemia, porém, nem sempre é necessária. As espécies mais comuns de candidemia neonatal são *C. albicans*, *parapsilosis*, *glabrata* e *guilhermondii*.

A manifestação clínica e laboratorial (hemograma e PCR) pode ser indistinguível com a sepsé bacteriana. Desta forma, frente a um RN com os fatores de risco acima, especialmente com a idade superior a 2 a 3 semanas, incluir nos exames de triagem para sepsé nosocomial, a pesquisa de leveduras na urina (coletada de forma estéril – punção suprapúbica ou por sondagem vesical), que se positivo aumenta a probabilidade da candidemia.

Nos casos confirmados, solicitar ecocardiografia (endocardite), ecografia renal (bola de fungo) e fundoscopia (endofalange) e líquor (meningite).

O tratamento é realizado com Flucanazol, Anfotericina B ou a sua associação.

Nos casos de resistência, utilizar a equinocandina (caspofungin na dose de 1 mg/kg/dia por 2 dias, seguido de 2 mg/kg/d EV, dose única diária em infusão

por 1 hora, por 14 a 21 dias), principalmente para os casos de *C. glabrata* e *krusei*.

Tendo em vista a morbi-mortalidade pela candidemia recomenda-se atualmente a sua profilaxia em RN de alto risco ($< 1000 \text{ g}$ em VM e/ou cateter central) e RN com malformação do trato intestinal que necessite de cirurgia. Utilizar fluconazol na dose de 3 mg/kg/dose EV ou VO, 3x/semana por até 42 dias de vida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benjamin et al. *Sem Perinatol*. 2003; 27: 375-83.
2. Ódio et al. *Pediatr Infect Dis*. 2004; 23: 1093-7.
3. Kaufman et al. *J Pediatr*. 2005; 147: 172-9.
4. Healy et al. *J Pediatr*. 2005; 147: 166-71.
5. Mirza et al. *Pediatr Infect Dis*. 2005; 24: 601-4.
6. Manzoni et al. *Pediatrics*. 2006; 118: 2359-64.
7. Chapman *Sem Perinatol*. 2007; 31: 39-46.